

Le malattie

2,8-diidrossiadenina urolitiasi

ORPHA976

MIM: 102600

L'adenina fosforibosiltransferasi (APRT) catalizza la sintesi di AMP (adenosina monofosfato) a partire da adenina e 5-fosforibosil-1-pirofosfato (PP-ribosil-P), in presenza di magnesio (Mg²⁺). Nel deficit di APRT, l'adenina è ossidata, in 8-idrossiadenina (8-HA), prima che si trasformi in 2,8-diidrossiadenina (2,8-DHA), attraverso la xantina deidrogenasi. L'adenina si forma, come sottoprodotto della sintesi delle poliammine, a partire dalla 5'-metiltioadenosina, tramite l'azione della 5'-metiltioadenosina fosforilasi (MTAP). Questa è probabilmente la via principale per la sintesi di adenina in vivo. La modalità di trasmissione del difetto è autosomica recessiva. Il gene è localizzato sul cromosoma 16q24. Sono stati individuati due tipi di omozigoti, osservando l'attività di APRT nei lisati degli eritrociti. Nei pazienti di tipo 1, prevalentemente caucasici, è impossibile rilevare l'attività di APRT. Nei pazienti di tipo 2, osservati esclusivamente in Giappone, l'attività di APRT è 10-25% inferiore rispetto a quella normale, per un'anomalia cinetica evidente solo in condizioni non fisiologiche. Nessuna attività è rilevabile negli eritrociti intatti in condizioni fisiologiche, sia che si tratti del tipo 1 che del tipo 2. La condizione di eterozigote di entrambe le anomalie è elevata (da 0,4 a 1,2%), suggerendo una frequenza di omozigosi compresa tra 1/33.000 e 1/250.000. I segni clinici comprendono: colica renale, ematuria, infezioni delle vie urinarie e disuria, secondari a cristalluria da 2,8-DHA o a calcoli. L'insufficienza renale acuta può essere il sintomo di esordio della malattia e può essere reversibile; tuttavia, in mancanza di una diagnosi, gli omozigoti presentano insufficienza renale progressiva o cronica e necessitano di ricorrere alla dialisi o al trapianto. Nei soggetti più anziani, i cristalli di 2,8-DHA possono essere rilevati per la prima volta sulla biopsia renale effettuata dopo il trapianto. Circa il 15% degli omozigoti è completamente asintomatico, anche se la cristalluria è presente in tutti gli omozigoti già alla nascita. L'allopurinolo impedisce la formazione di 2,8-DHA; la litotripsia si è rivelata efficace. *Autore: Dott. H.A. Simmonds (luglio 2003)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica del deficit di adenosin fosforibosiltransferasi**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dei difetti del metabolismo delle purine (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di adenosin fosforibosiltransferasi (gene APRT)

Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica del deficit di adenosin fosforibosiltransferasi (APRT)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica del deficit di adenosin fosforibosiltransferasi

Università degli Studi di Siena, SIENA
Dr. JACOMELLI Gabriella, Pr. MICHELI Vanna, Pr. POMPUCCI Giuseppe

Diagnosi biochimica della 2,8-diidrossiadenina urolitiasi (dosaggio purine)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

3-metilcrotonil glicinuria

ORPHA6

MIM: 210200

La 3-metilcrotonil glicinuria deficit isolato della 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi (MCC) è una malattia del catabolismo della leucina a trasmissione autosomica recessiva. La MCC è un enzima mitocondriale eteromero, composto da subunità alfa contenenti biotina e subunità beta più piccole. La recente introduzione di programmi di screening neonatale, basati sulla spettrometria di massa, ha evidenziato una frequenza inaspettatamente elevata di questa malattia, risultando essere l'aciduria organica più comune in alcune popolazioni. Il fenotipo varia tra le forme a insorgenza nel neonato, che comportano un grave coinvolgimento neurologico, e le forme asintomatiche dell'adulto. La maggior parte dei pazienti sintomatici presenta una crescita e uno sviluppo normale, fino al manifestarsi di una crisi metabolica acuta tra i 2 e i 33 mesi di vita. Di solito questo episodio segue un'infezione o una dieta ricca in proteine. I sintomi comprendono vomito, opistotono, movimenti involontari, convulsioni, coma e apnea, spesso accompagnati da ipoglicemia, chetoacidosi e lieve iperammoniemia. I più importanti metaboliti patologici sono la metilcrotonil-glicina e l'acido 3-idrossi-isovalerico nelle urine, e l'idrossi-isovaleril-carnitina nel plasma. In generale, i pazienti rispondono alla somministrazione endovenosa di liquidi e alla sospensione dell'alimentazione con proteine e restano asintomatici nei periodi tra gli episodi acuti. Alcuni bambini sono stati sottoposti a un trattamento dietetico con restrizione di leucina e supplementazione di L-carnitina per os, ma l'efficacia di questo approccio non è stata dimostrata. Studi recenti hanno dimostrato che la mutazione missenso MCCA-R385S, in presenza dell'allele normale, ha un effetto dominante negativo, che può portare ad alterazioni biochimiche e cliniche negli eterozigoti. Inoltre, è stato osservato in alcuni soggetti che la terapia con biotina contrasta l'effetto dominante negativo in vivo. *Autore: Dott. M. Baumgartner (febbraio 2005)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica del deficit di 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi (geni MCC1 e MCC2)**

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica della 3-metilcrotonil glicinuria

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica del deficit di 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA
Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica del deficit di 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della 3-metilcrotonil glicinuria (dosaggio carnitina plasmatica e acidi organici urinari)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. *BURLINA* Alberto

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. *RIMOLDI* Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

5-metiltetraidrofolato-omocisteina-S-metiltransferasi

Vedere: Omocistinuria senza aciduria metilmalonica

A

AAE

Vedere: Angioedema acquisito

Abetalipoproteinemia

ORPHA14

MIM: 200100

L'abetalipoproteinemia/ipobetalipoproteinemia familiare omozigote (ABL/HoFHBL) è una forma grave di ipobetalipoproteinemia familiare (si veda questo termine), caratterizzata da livelli costantemente bassi (inferiori al quinto percentile) dell'apolipoproteina B e del colesterolo LDL e da ritardo della crescita, malassorbimento, epatomegalia e segni neurologici e neuromuscolari. È molto rara e la prevalenza è stimata in meno di 1/1.000.000. L'ABL/HoFHBL si manifesta nel primo anno di vita o nella prima infanzia. Si associa spesso a ritardo della crescita, epatomegalia con steatosi, diarrea con steatorrea e malassorbimento dei grassi. Possono essere presenti atassia spastica, retinite pigmentosa, acantosi, livelli bassi delle vitamine liposolubili, citolisi significativa e persino cirrosi. L'abetalipoproteinemia è trasmessa come carattere recessivo ed è dovuta alle mutazioni omozigoti del gene MTTP (MTP; 4q24). Le altre ipobetalipoproteinemie familiari gravi a esordio precoce sono trasmesse come carattere codominante e sono dovute alle mutazioni omozigoti del gene APOB (2p24-p23). La diagnosi si basa sull'analisi dei grassi, dopo 12 ore di digiuno, sul paziente e sui suoi familiari, per misurare i livelli sierici di LDL (<0,10 g/L), dei trigliceridi (<0,20 g/L) e delle apolipoproteine B (<0,10 g/L). Possono essere valutati anche la steatorrea e le apolipoproteine B tronche, dopo ingestione orale di lipidi; possono essere dosate le vitamine liposolubili (A, E, K) e ricercata l'acantocitosi (sugli strisci di sangue); deve essere eseguito l'esame neurologico completo, un'ecografia epatica e l'esame oculistico. La diagnosi viene confermata dall'identificazione delle mutazioni dei geni MTTP o APOB. Le diagnosi differenziali si pongono con le malattie metaboliche con sovraccarico epatico associate a steatosi e/o epatomegalia, le malattie atipiche del sistema nervoso centrale e periferico e le cause secondarie di ipocolesterolemia (iatrogene o sistemiche). La diagnosi prenatale è possibile quando le mutazioni patogenetiche sono note nei genitori. La presa in carico compete ai centri specializzati. La prognosi è sfavorevole e le attese di vita sono significativamente ridotte. *Autore: Dott. P. Benlian (maggio 2009)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atasiche

Ablefaria - macrostomia

ORPHA920

MIM: 200110

La sindrome ablefaria - macrostomia (AMS) è una malattia caratterizzata dall'associazione tra anomalie della faccia, dei genitali, della cute e ritardo del linguaggio. Si tratta di una malattia rara, descritta in meno di 15 pazienti. I dismorfismi facciali comprendono agenesia delle palpebre, delle ciglia e delle sopracciglia, radice nasale piatta, orecchie rudimentali, narici ipoplasiche e anteverse, anomalie del naso, agenesia degli archi zigomatici e difetti di fusione degli angoli della bocca che, conseguentemente, appare larga, come la bocca di un pesce. Alcuni pazienti presentano difetti visivi persistenti, correlati alla mancata protezione della cornea. L'ambiguità dei genitali si associa a ernia addominale e agenesia o ipoplasia dei capezzoli. La cute è ruvida e secca, con pliche cutanee ridondanti e assenza dei peli. Spesso si associano disturbi cronici, come l'ipoacusia, la scarsa crescita dei capelli e il ritardo di crescita. Inoltre, sono state descritte contratture delle dita, sindattilia cu-

tanea parziale con camptodattilia e anomalie ossee (compresa la brevità dei metacarpi). In circa 2/3 dei pazienti è presente ritardo dello sviluppo e del linguaggio, che di solito è lieve. Se si ipotizza che la AMS sia una malattia mendeliana, è probabile che la trasmissione sia autosomica dominante. La mutazione che causa la AMS non è stata ancora identificata. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Barber-Say. Caratteristiche condivise dalle due sindromi sono la macrostomia, le anomalie delle orecchie e del naso, l'ipoplasia dei capezzoli, delle sopracciglia e delle ciglia e la cute ridondante. Le caratteristiche che le differenziano sono l'ablefaria, tipica della AMS, l'ectropion e la grave ipertricosi, che caratterizzano la sindrome di Barber-Say. Le anomalie dei genitali sono più gravi nella AMS, rispetto alla sindrome di Barber-Say. La chirurgia plastica può essere utile per la ricostruzione delle palpebre, delle orecchie e della bocca; gli archi zigomatici possono essere rimodellati con l'impianto di protesi sottocutanee. L'ipoplasia del mento e delle mammelle può essere corretta con la chirurgia plastica. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

ABSD

Vedere: Sindrome da disgenesia del tronco cerebrale, tipo Athabaskan

Acalasia - microcefalia

ORPHA929

MIM: 200450

La sindrome acalasia - microcefalia è una malattia molto rara descritta per la prima volta in 3 sorelle e in un loro fratello. I pazienti presentavano microcefalia, ritardo mentale e acalasia a insorgenza precoce (dilatazione anomala dell'esofago, peristalsi alterata, cardiospasmus, vomito ricorrente, complicati da infezioni alle vie respiratorie). I genitori hanno negato consanguineità, ma provenivano dallo stesso piccolo Paese in Messico. Un altro bambino nato da una coppia di consanguinei, descritto in seguito, proveniva dalla stessa zona del nord-est del Messico. Lo studio di questi casi supporta l'ipotesi che si tratti di una condizione nosologicamente distinta a trasmissione autosomica recessiva. In Germania, è stato descritto un paziente con la sindrome acalasia - microcefalia, nato da una donna che aveva assunto Meflochina, farmaco antimalarico, nelle prime 8 settimane di gravidanza. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Acalasia primaria

ORPHA930

MIM: 200400

L'acalasia primaria è un disturbo motorio primitivo dell'esofago, caratterizzato da aperistalsi esofagea e assenza di rilassamento dello sfintere esofageo inferiore (SEI) in risposta alla deglutizione. È una malattia rara, con un'incidenza annuale di circa 1/100.000 e un tasso di prevalenza di 1/10.000. La malattia può colpire tutte le età, con una frequenza simile nei due sessi, ma di solito viene diagnosticata tra i 25 e i 60 anni. È caratterizzata prevalentemente da disfagia ai cibi solidi e a quelli liquidi, rigurgito degli alimenti non digeriti e dolori toracici. La perdita di peso (di solito tra i 5 e i 10 kg) ricorre in molti pazienti (ma non in tutti). Il 27-42% dei pazienti affetti da acalasia soffre di pirosi. L'eziologia non è nota. Sono stati descritti alcuni casi familiari, ma la rarità della ricorrenza familiare non suggerisce l'ipotesi che questa malattia possa avere una significativa base ereditaria. È stata riportata l'associazione tra l'acalasia, le infezioni viscerali e gli autoanticorpi diretti contro il plesso mienterico, ma i loro rapporti causali non sono stati chiariti. La diagnosi si basa sui precedenti della malattia, sul-

le radiografie (esofagogramma con bario) e sulla misurazione dell'attività motoria dell'esofago (manometria esofagea). L'esame endoscopico è importante per escludere un tumore maligno correlato all'acalasia. Il trattamento è esclusivamente palliativo. Le attuali opzioni mediche e chirurgiche (dilatazione gassosa, miotomia chirurgica e l'uso di farmaci) si prefiggono di ridurre la pressione a livello dello SEI e di facilitare lo svuotamento dell'esofago sotto l'azione della gravità e della pressione idrostatica dei liquidi e degli alimenti ingeriti. Sebbene non possa essere curata in modo permanente, è stata riportata una cura palliativa molto soddisfacente in oltre il 90% dei pazienti. *Autori: Dott. F. Farokhi e Dott. M.F. Vaezi (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Acanthosis nigricans

ORPHA924

MIM: 100600

L'acanthosis nigricans (AN) è una malattia cutanea caratterizzata da melanosi anomala (iperpigmentazione) e ispessimento "vellutato" (ipercheratosi) della cute dell'intero corpo, particolarmente nelle aree di flessione, come la nuca e le ascelle. L'AN può essere benigna o associata a una patologia maligna sottostante. L'incidenza esatta della forma benigna non è nota. L'AN è molto più frequente fra le persone con pigmentazione cutanea scura. La prevalenza è tra 1 e 5% dei bianchi e circa 13% nei neri. Si associa frequentemente a obesità e oltre la metà degli adulti, gravemente sovrappeso, presenta lesioni consistenti con l'AN. L'incidenza è uguale nei 2 sessi e lesioni benigne possono essere presenti a tutte le età, persino alla nascita, anche se si riscontrano più frequentemente nella popolazione adulta. I pazienti con la forma benigna presentano raramente le complicanze delle lesioni cutanee, ma spesso hanno livelli elevati di insulina. I livelli elevati di insulina probabilmente causano l'AN perché attivano i recettori cutanei dell'insulina e inducono l'iperaccrescimento tissutale. Oltre al diabete, altre malattie endocrinologiche sono state associate all'AN: acromegalia, ovaie policistiche con iperandrogenismo, irsutismo e ipotiroidismo. Una combinazione tra AN e i difetti ectodermici (perdita delle sopracciglia o delle ciglia) è stata descritta in un'unica famiglia con modalità di trasmissione autosomica dominante. È stata anche descritta, in un fratello e una sorella, l'AN con resistenza insulinica, crampi muscolari gravi, mani grandi e gonfie e reni ingranditi. La sorella presentava anche ovaie policistiche con virilizzazione. Successivamente al trattamento con dilantina, i crampi si sono ridotti drasticamente e la resistenza all'insulina è diminuita nel maschio. Questa associazione di anomalie è stata probabilmente trasmessa con modalità autosomica recessiva. Nei casi di AN benigna e isolata si tratta probabilmente di forme familiari, trasmesse con modalità autosomica dominante. Quando associata a resistenza insulinica, si comporta come carattere dominante o recessivo. L'eredità autosomica recessiva può essere osservata quando l'AN fa parte della sindrome di Seip (si veda questo termine). È stato ipotizzato che i geni che determinano l'AN abbiano un effetto pleiotropico sul diabete e i suoi fattori di rischio. L'AN può anche essere indotta da agenti chimici: acido nicotinic, dietilstilbestrolo, contraccettivi orali e glucocorticoidi di esogeni. Quando l'AN si sviluppa in individui che non sono in sovrappeso, deve essere eseguito un controllo medico per la possibile presenza di un tumore. Le forme maligne di AN sono molto meno comuni e si manifestano in circa 1 su 6.000 pazienti con cancro. In questi casi l'AN può essere osservata in sedi diverse come le labbra e le mani ed è di solito grave. Contrariamente alla forma benigna, l'AN maligna non presenta nessuna preferenza di etnia. L'AN maligna ha spesso complicanze gravi perché di solito si associa a un tumore aggressivo sottostante. L'AN maligna si manifesta più frequentemente nelle persone più anziane; comunque è stata osservata anche nei bambini con tumore di Wilms. Il tempo medio di sopravvivenza nei pazienti con segni di AN maligna è di 2 anni. La gestione della forma benigna dell'AN si basa sulla riduzione dei

livelli di insulina in circolo tramite una semplice dieta che aiuta notevolmente a risolvere la malattia. Altri trattamenti comprendono la tretinoina, l'urea 20%, gli alfa idrossiacidi e l'acido ialilico. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Acanthosis nigricans - resistenza all'insulina - crampi muscolari - ingrossamento delle estremità

ORPHA90301

MIM: 200170

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra acanthosis nigricans, resistenza all'insulina, crampi muscolari gravi e ingrossamento delle estremità. Sono stati descritti meno di cinque casi. In alcuni casi è stato riportato un ingrossamento dei reni. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Acatalasemia

ORPHA926

MIM: 115500

L'acatalasemia è una malattia congenita da deficit di catalasi, un enzima responsabile della scomposizione del perossido d'idrogeno. Il disturbo è molto raro nella popolazione generale, con una prevalenza stimata di 1 su 31.250. Questa condizione è di solito asintomatica, ma si può associare in alcune popolazioni a ulcere orali e gangrena oppure diabete mellito e aterosclerosi. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle malattie perossisomiali (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMM - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Accorciamento congenito del legamento costocoracoide

ORPHA2391

MIM: 122580

L'accorciamento congenito del legamento costocoracoide è stato descritto in alcuni soggetti di un'unica famiglia Canadese. Le persone affette presentavano la fissazione delle scapole sulla prima costa, che causava una deformità estetica, con arrotondamento delle spalle e perdita del contorno anteriore della clavicola, associata a una limitazione dei movimenti di rotazione o retrazione della scapola, che non interferiva comunque con le normali attività. L'anomalia si caratterizzava per la presenza di un cingolo pettorale forte, associato all'assenza di mobilità. Una delle persone affette della famiglia era

stata riformata dal servizio militare durante la seconda guerra mondiale, perché non era in grado di portare lo zaino. Il trattamento chirurgico, che evidenzia un legamento costocoracoideo breve e occasionalmente ossificato, consiste nell'escissione del legamento che consente una parziale correzione estetica. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Aceruloplasminemia

ORPHA48818

MIM: 604290

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'aceruloplasminemia (gene CP)

Conorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Acheiropodia

ORPHA931

MIM: 200500

L'acheiropodia è una condizione molto rara, caratterizzata dall'amputazione congenita bilaterale delle mani e dei piedi. Difetti caratteristici sono la completa amputazione dell'epifisi distale dell'omero, della diafisi della tibia e l'agenesia del radio, dell'ulna, del perone e di tutte le ossa delle mani e dei piedi. Questa sindrome, a eredità autosomica recessiva, è stata fino ad oggi osservata solo in Brasile. Il gene dell'acheiropodia è localizzato nella regione cromosomica 7q36. Le capacità di adattamento dei pazienti sono buone e la deambulazione è possibile con l'uso di protesi. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Acidemia glutarica, tipo 1

Vedere: Deficit di glutaril-CoA deidrogenasi

Acidemia glutarica, tipo 2

Vedere: Deficit multiplo di FAD deidrogenasi

Acidemia isoalcherica

ORPHA33

MIM: 243500

L'acidemia isoalcherica è dovuta al deficit di isoalcheril CoA-deidrogenasi, un enzima implicato nel metabolismo della leucina. Si tratta di una malattia autosomica recessiva. La prevalenza stimata nella popolazione generale europea è 1/100.000. I neonati possono presentare sin dai primi giorni vomito, disidratazione, coma e movimenti anormali. Gli esami biologici

mostrano acidosi metabolica con chetosi, iperammonemia, neutropenia, trombocitopenia, ipocalcemia. Il trattamento si basa sulla restrizione relativa delle proteine dalla dieta e sulla somministrazione, per via orale, di glicina e di carnitina, che assicurano l'eliminazione efficace dell'isoalcheril-CoA. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2005)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'acidemia isoalcherica

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica dell'acidemia isoalcherica

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica dell'acidemia isoalcherica

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle acidosi organiche

(analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'acidemia isoalcherica

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'acidemia isoalcherica

(spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA

Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica dell'acidemia isoalcherica

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'acidemia isoalcherica

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica dell'acidemia isoalcherica

(spot per acilcarnitine, dosaggio acidi organici urinari, aminoacidi plasmatici e carnitina plasmatica)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Acidemia metilmalonica - omocistinuria

ORPHA26

L'acidemia metilmalonica - omocistinuria è una malattia metabolica che consiste in un difetto del metabolismo della vitamina B12. L'associazione tra un'escrezione anomala di acido metilmalonico e i suoi metaboliti con un aumento del livello di omocisteina plasmatica totale o libera, in presenza di una concentrazione di metionina plasmatica normale o bassa, è dovuta a un difetto di assorbimento, di trasporto, di captazio-

ne, oppure del metabolismo intracellulare della vitamina B12, i cui derivati, metilcobalamina e adenosilcobalamina, agiscono come cofattori dell'omocisteina-metiltransferasi e della metilmalonil-CoA-mutasi. Oltre al deficit di transcobalamina 2, sono noti 3 difetti genetici identificati con il test di complementazione: i gruppi cblC e cblD, dovuti a un deficit di cobalamina riduttasi citoplasmatica, il gruppo cblF, dovuto a un difetto del rilascio lisosomiale della cobalamina, successiva al suo legame con la transcobalamina 2. La cblC, che è l'unica patologia relativamente frequente in questo gruppo di malattie, insorge nel periodo neonatale con coma acidotico, ipotonia, microcefalia, convulsioni e anemia megaloblastica con leucopenia o si manifesta come patologia multisistemica con miocardiopatia, retinopatia e sindrome emolitica-uremica, oppure ha un esordio più tardivo, durante l'infanzia o l'adolescenza, con sintomatologia psichiatrica o con un quadro di degenerazione subacuta del midollo. La diagnosi, che viene sospettata con la cromatografia degli aminoacidi e degli acidi organici, è confermata dallo studio sui fibroblasti dei gruppi di complementazione della cobalamina. La terapia si basa su una dieta blandamente ipoproteica e sull'infusione intramuscolare di idrossicobalamina integrata con betaina e acido folico. La diagnosi prenatale è possibile. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'aciduria metilmalonica - omocistinuria

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica e molecolare dell'acidemia metilmalonica (gene MUT)

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Pr. CARDUCCI Carla, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica delle acidemie e acidurie metilmaloniche

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle acidosi organiche (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'aciduria metilmalonica - omocistinuria

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'aciduria metilmalonica - omocistinuria

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare dell'aciduria metilmalonica - omocistinuria tipo C (gene MMACHC difettivo) e tipo G (deficit di omocisteina-metil-tetraidrofolato-metiltransferasi)

Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica e molecolare dell'acidemia metilmalonica con omocistinuria tipo cblC (gene MMACHC)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica dell'aciduria metilmalonica (spot per acilcarnitine, dosaggio acidi organici urinari, aminoacidi plasmatici, carnitina plasmatica e metilmalonico plasmatico)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsatelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA
Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Acidemia metilmalonica - omocistinuria, tipo cblC

ORPHA79282

MIM: 277400

Laboratori

Diagnosi biochimica delle acidosi organiche (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Acidemia metilmalonica - omocistinuria, tipo cblD

ORPHA79283

MIM: 277410

Laboratori

Diagnosi biochimica delle acidosi organiche (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Acidemia metilmalonica sensibile alla vitamina B12

ORPHA28

L'accumulo isolato di acido metilmalonico può essere causato da un apporto insufficiente, un difetto di assorbimento o di trasporto oppure un alterato metabolismo intracellulare della vitamina B12. La vitamina B12 è un precursore della adenosilcobalamina e un cofattore della metilmalonil-CoA-mutasi. Sono state identificate 3 malattie genetiche mediante la tecnica di complementazione: mut, cblA e cblB. Queste malattie si trasmettono come carattere autosomico recessivo e possono causare aciduria metilmalonica, che può essere curata totalmente o in parte con la somministrazione di vitamina B12. Mut è dovuta ad una anomalia della metilmalonil-CoA-mutasi, che colpisce il sito di legame dell'adenosilcobalamina. La cblA può essere dovuta a un difetto della riduzione della cobalamina, mentre la cblB può dipendere dal deficit di adenosil transferasi. La malattia è clinicamente simile all'aciduria metilmalonica da deficit di metilmalonil-CoA-mutasi, anche se i sintomi sono di solito meno gravi, con coma chetoacidotico ricorrente oppure vomito transitorio, disidratazione, ipotonia e ritardo mentale. I pazienti vengono trattati con una dieta ipoproteica e soprattutto con iniezioni intramuscolari di vitamina B12, seguite dalla somministrazione per os, con o senza integrazione di carnitina. La carnitina è in particolare efficace nei casi causati da una mutazione di cblA. È possibile la diagnosi prenatale. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'acidemia metilmalonica sensibile alla vitamina B12

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica delle acidemie e acidurie metilmaloniche

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle acidosi organiche (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'aciduria metilmalonica

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'acidemia metilmalonica sensibile alla vitamina B12

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare dell'acidemia metilmalonica sensibile alla vitamina B12 tipo A (deficit del trasportatore della cobalamina) e tipo B (deficit di cobalamina-adenosil-transferasi)

Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica dell'acidemia metilmalonica

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica dell'acidemia metilmalonica sensibile alla vitamina B12

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Acidemia metilmalonica sensibile alla vitamina B12, tipo cblA

ORPHA79310

MIM: 251100

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'acidemia metilmalonica tipo cblA

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica delle acidosi organiche (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica e molecolare dell'acidemia metilmalonica sensibile alla vitamina B12 tipo A (deficit del trasportatore della cobalamina) e tipo B (deficit di cobalamina-adenosil-transferasi)

Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. LAZZARINO Giuseppe

Acidemia metilmalonica sensibile alla vitamina B12, tipo cblB

ORPHA79311

MIM: 251110

Laboratori

Diagnosi biochimica delle acidosi organiche (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica e molecolare dell'acidemia metilmalonica sensibile alla vitamina B12 tipo A (deficit del trasportatore della cobalamina) e tipo B (deficit di cobalamina-adenosil-transferasi)

Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. LAZZARINO Giuseppe

Acidemia metilmalonica sensibile alla vitamina B12, tipo mut

ORPHA79312

MIM: 251000

Laboratori

Diagnosi biochimica delle acidosi organiche (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Acidemia pipecolica

ORPHA34

MIM: 239400

Il termine acidemia pipecolica è stato a lungo utilizzato per designare i pazienti che presentavano un accumulo nel sangue e/o nelle urine di acido pipecolico, un composto intermedio del metabolismo della lisina, metabolizzato dal pipecolico ossidasi perossisomiale. È oggi noto che quasi tutti i casi di aciduria pipecolica sono dovuti a malattie perossisomiali sistemiche. Tuttavia esistono casi eccezionali di pazienti che presentano un'acidemia pipecolica isolata, associata a ritardo mentale, ipotonia o alla sindrome di Joubert. Non esiste una terapia specifica. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle acidosi organiche (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'acidemia pipecolica (dosaggio acido pipecolico plasmatico ed urinario)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Acidemia propionica

ORPHA35

MIM: 606054

La malattia, relativamente frequente, è trasmessa con modalità autosomica recessiva, ed è dovuta al deficit di propionil-CoA carbossilasi. Forme diverse della malattia, clinicamente non distinguibili, sono dovute a mutazioni dei geni che codificano per le due subunità, alfa o beta. Alcune forme sono sensibili alla biotina, il cofattore della propionil-CoA carbossilasi. Dal punto di vista clinico, la malattia, che è molto simile all'aciduria metilmalonica, insorge di solito nel periodo neonatale, con coma chetoacidotico accompagnato da iperammoniemia, trombocitopenia e convulsioni. A volte, la malattia si manifesta più tardi con ipotonia o episodi ricorrenti di coma, disturbi gastrointestinali e ritardo mentale. Oltre agli scompensi metabolici acuti, le complicanze principali comprendono l'interessamento del sistema nervoso (gangli basali), le miocardiopatie e le pancreatiti acute. La diagnosi si basa sulla cromatografia degli acidi organici urinari e delle acilcarnitine plasmatiche, che mette in evidenza l'acido propionico e i suoi derivati caratteristici. La terapia, molto complessa, si basa su una dieta ipoproteica molto rigorosa, sulla somministrazione di carnitina e su trattamenti ciclici a base di antibiotici intestinali, finalizzati a distruggere la flora endogena. In alcune forme molto gravi è stato effettuato il trapianto di fegato. La diagnosi prenatale è possibile. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'acidemia propionica

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
 Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica dell'acidemia propionica

Policlinico Umberto I, ROMA
 Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica dell'acidemia propionica

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle acidosi organiche (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
 Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'acidemia propionica

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
 Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'acidemia propionica (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA
 Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica dell'acidemia propionica

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare dell'acidemia propionica da deficit di propionil-CoA-carbossilasi

Università degli Studi di Catania, CATANIA
 Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica dell'acidemia propionica

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
 Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica dell'acidemia propionica (spot per acilcarnitine, dosaggio acidi organici urinari, aminoacidi plasmatici e carnitina plasmatica)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
 Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
 Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
 APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Acidemia succinica

ORPHA936

MIM: 600335

Laboratori

Diagnosi biochimica delle acidosi organiche (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
 Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'acidemia succinica

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Acidosi chetonica da deficit di beta-chetotilasi

ORPHA134

MIM: 203750

L'acidosi chetonica da deficit di beta-chetotilasi è un difetto dell'acetoacetil-CoA tiolasi mitocondriale (T2), che interessa il metabolismo dei corpi chetonici e il catabolismo dell'isoleucina. Questa malattia è caratterizzata, a livello clinico, da episodi chetoacidotici intermittenti e dall'assenza di sintomi negli intervalli di tempo intercorrenti tra questi episodi. Gli episodi chetoacidotici di solito sono gravi e qualche volta si accompagnano a letargia/coma. Alcuni soggetti possono avere danni neurologici in conseguenza di questi episodi. Il deficit di T2 è caratterizzato dall'escrezione urinaria di 2-metilacetoacetato, 2-metil-3-idrossibutirrato e tigillicina di entità variabile. In ogni caso la diagnosi clinica dovrebbe essere confermata dal saggio enzimatico. Il trattamento degli episodi acuti comprende infusioni di una quantità adeguata di glucosio e dalla correzione dell'acidosi. Fondamentale nella gestione di questa patologia è una leggera restrizione proteica e l'infusione profilattica di glucosio negli episodi di malattia lievi. Questa malattia ha di solito una prognosi favorevole. Le conseguenze cliniche possono essere evitate con una diagnosi precoce, una corretta gestione della chetoacidosi e una lieve restrizione proteica. *Autore: Dott. T. Fukao (settembre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di beta-chetotilasi
 IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica del difetto di beta-chetotilasi (gene ACAT1)

Policlinico Umberto I, ROMA
 Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica dei difetti della beta-ossidazione (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
 Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica del deficit di beta-chetotilasi

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
 Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica del deficit di beta-chetotilasi (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA
 Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica del deficit di beta-chetotilasi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica del deficit di beta-chetotilasi

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
 Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Acidosi lattica congenita

ORPHA17

MIM: 245400

L'acidosi lattica congenita è caratterizzata dalla presenza di un'acidosi metabolica da accumulo di acido lattico nel sangue. Le anomalie di una delle numerose tappe enzimatiche che assicurano l'utilizzo del piruvato nella cellula (piruvato translocasi, piruvato deidrogenasi, enzimi del ciclo di Krebs, complessi della catena respiratoria, ecc.) comportano l'accumulo di piruvato e lattato, ma di solito a tali livelli da non provocare un'acidosi metabolica. L'acidosi lattica è perciò una patologia grave in quanto potrebbe essere il primo sintomo di varie e gravi anomalie o essere causa di crisi metaboliche acute, associate ad anomalie di entità minore (complicanza che può causare il decesso). L'incidenza dell'acidosi lattica congenita, primo sintomo di una malattia ereditaria del metabolismo, è probabilmente molto bassa. Dopo un periodo latente, durante il quale i neonati o i bambini molto piccoli vengono considerati sani, insorgono generalmente polipnea, ipotonia grave, coma e vomito. Possono essere riscontrate malformazioni cerebrali e dismorfismi facciali, oltre a altri disturbi che colpiscono diversi organi (miocardiopatia ipertrofica, tubulopatia o insufficienza epatica). La diagnosi si basa sulle analisi del sangue che mostrano acidosi metabolica e accumulo importante di acido lattico (molto spesso oltre 10 mM). La diagnosi eziologica si propone di ricercare mutazioni nel complesso piruvato deidrogenasi o negli enzimi della catena respiratoria. Il rapporto lattato/piruvato fornisce un'indicazione sulla causa della patologia poiché, per esempio, il rapporto risulta elevato nelle anomalie della catena respiratoria e normale nelle anomalie della piruvato deidrogenasi. In una buona parte dei pazienti, il deficit biochimico non è identificabile. La diagnosi differenziale si basa sulle indagini metaboliche che escludono l'acidemia organica (profilo degli acidi organici), le anomalie della neoglucogenesi (glicemia, corpi chetonici, ecc.), e altre complicazioni che possono

coinvolgere gli organi causando un'acidosi lattica secondaria (ammoniemia, insufficienza epatica dovuta a cause metaboliche, deficit di solfito ossidasi). La terapia, come la diagnosi prenatale, dipendono dall'identificazione della causa dell'accumulo di acido lattico. Questo tipo d'identificazione è necessaria, in quanto la malattia riconosce tutti i tipi di trasmissione: recessiva legata all'X in alcune anomalie della piruvato deidrogenasi, trasmissione materna di alterazioni del DNA mitocondriale responsabili delle anomalie della catena respiratoria, trasmissione autosomica recessiva nella maggior parte delle altre anomalie di utilizzo del piruvato, e casi sporadici associati a neomutazioni che sono particolarmente frequenti nel DNA mitocondriale. L'integrazione del bicarbonato di sodio è pericolosa, dato il sovraccarico di sodio che questa operazione comporta. Una dieta chetogenica, l'apporto di vitamine e di cofattori (tiamina, biotina, riboflavina, carnitina, ecc.) possono migliorare il quadro clinico di alcuni pazienti. La prognosi dell'acidosi lattica è grave. L'acidosi può causare il decesso se il pH sanguigno scende sotto 7.0, nonostante le misure di rianimazione. Anche quando l'acidosi lattica è compensata con un trattamento sintomatico, i pazienti presentano molto spesso un progressivo deterioramento nervoso e muscolare. *Autore: Dott. A. Lombès (settembre 2006)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica dell'acidosi lattica congenita**

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
 Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'acidosi lattica congenita infantile

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali

Acidosi renale tubulare distale

ORPHA18

MIM: 179800

L'acidosi renale tubulare distale è caratterizzata da un aumento del pH urinario nonostante la presenza di un'acidosi plasmatica. La prevalenza non è nota. L'acidosi renale tubulare distale completa causa ritardo della crescita, acidosi plasmatica con ipercloremia, ipokalemia, ipercalcemia con nefrocalcinosi e ipocitraturia. Può essere presente sordità. L'acidosi renale tubulare distale è dovuta alla secrezione deficitaria di ioni H⁺ da parte delle cellule del tubo collettore. Sono state osservate forme a trasmissione autosomica recessiva e dominante. Nell'acidosi renale tubulare distale tipo 1, la trasmissione è autosomica recessiva e sono state descritte mutazioni nel gene ATP6B1, che codifica per la proteina ATP6V1B1, una subunità dell'ATPasi che trasporta gli ioni H⁺. La perdita dell'udito può essere un segno tardivo di questa forma della malattia, ma non è costante. Le mutazioni del gene SL-C4A1 (codificante AE1, una proteina di scambio d'anione) sono responsabili delle forme autosomiche dominanti e meno spesso delle forme autosomiche recessive dell'acidosi renale tubulare distale. Queste due forme si associano a perdita progressiva dell'udito. Dato che i difetti dell'acidificazione dell'urina possono essere parziali, la diagnosi formale deve

essere effettuata con l'analisi dell'acidità dell'urina con il cloruro d'ammonio. Queste analisi rivelano l'incapacità del tubulo distale di abbassare il pH urinario sotto 5,5, anche quando il livello dei bicarbonati nel plasma è al di sotto di 18 mmol/L. Il trattamento mira a riportare i livelli di bicarbonato, potassio e calcio entro limiti accettabili e si basa sulla somministrazione di potassio e la supplementazione di bicarbonato di sodio. Questo trattamento contribuisce alla crescita e riduce la calciuria. *Autore: Prof. P. Niauudet (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'aciduria renale tubulare distale (geni ATP6V1B1, ATP6V0A4, SLC4A1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi molecolare dell'acidosi renale tubulare distale (gene SLC4A1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Aciduria 2-aminoadipica

ORPHA79154

MIM: 204750

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'aciduria 2-aminoadipica

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Aciduria 2-idrossiglutarica

ORPHA19

MIM: 236792

L'aciduria L-2-idrossiglutarica (L-2-HGA) è caratterizzata da un significativo aumento di questo acido nel plasma, nelle urine e nel liquido cefalo-rachidiano, rivelato dalla cromatografia in fase gassosa degli acidi organici. I bambini affetti presentano, nel secondo anno di vita, ritardo psicomotorio moderato, associato ad atassia progressiva, segni extrapiramidali, riduzione progressiva del quoziente intellettivo e, alla risonanza magnetica cerebrale, encefalopatia spongiforme con atrofia cerebellare. Non è disponibile un trattamento specifico. La diagnosi prenatale è possibile con lo studio degli acidi organici (saggio enzimatico) nel liquido amniotico. È stato identificato il gene responsabile della L-2-HGA, per il quale è stato proposto il nome DURANIN, localizzato sul cromosoma 14q22.1. Questo gene codifica per una proteina mitocondriale putativa, omologa all'ossidoreduttasi FAD-dipendente. L'aciduria D-2-idrossiglutarica è stata osservata in pazienti con ritardo mentale e segni neurologici, in assenza di una vera regressione. È stata recentemente individuata una grave forma neonatale di aciduria idrossiglutarica, ma il difetto enzimatico non è ancora noto. Sono stati riportati rari casi di aciduria glutarica D-2 e L-2. La diagnosi prenatale, anche se difficile, è possibile con il saggio enzimatico nel liquido amniotico. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'aciduria 2-idrossiglutarica

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica delle acidurie idrossiglutariche

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dell'aciduria 2-idrossiglutarica

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'aciduria 2-idrossiglutarica

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'aciduria 2-idrossiglutarica

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Aciduria 2-metilbutirrica

Vedere: Ritardo dello sviluppo da deficit di 2-metilbutiril-CoA deidrogenasi

Aciduria 3-idrossi-3-metilglutarica

ORPHA20

MIM: 246450

L'aciduria 3-idrossi-3-metilglutarica è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva, legata al deficit di 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA-liasi, enzima chiave della chetogenesi e del metabolismo della leucina. La malattia insorge in epoca neonatale o nel primo anno di vita, con crisi di acidosi, ipoglicemia con ipotonia e vomito scatenato dal digiuno o dalle infezioni. L'acetest è negativo; l'ammoniemia e le funzioni epatiche sono spesso alterate e ciò crea problemi di diagnosi differenziale con la sindrome di Reye. La diagnosi si basa sulla cromatografia degli acidi organici urinari e delle acil-carnitine plasmatiche, che dimostrano l'assenza di chetoni e la presenza di composti organici caratteristici. Il trattamento preventivo tende a evitare il digiuno e a instaurare una dieta a basso contenuto di proteine, nonché a perfondere per via endovenosa siero glucosato durante gli attacchi acuti. In un paziente è stata utilizzata con successo la supplementazione cronica di 3-idrossibutirrato. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'aciduria 3-idrossi-3-metilglutarica

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica dell'aciduria idrossimetilglutarica

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica dei difetti della beta-ossidazione (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'aciduria 3-idrossi-3-metilglutarica (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA
Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica e molecolare dell'aciduria 3-idrossi-3-metilglutarica (gene HMGCL)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Aciduria 3-idrossi-isobutirrica

ORPHA939

MIM: 236795

L'aciduria 3-idrossi-isobutirrica è caratterizzata da episodi di chetoacidosi, anomalie cerebrali e dismorfismi facciali. Si tratta di un'aciduria organica che interessa il metabolismo della valina. Sono stati descritti 13 casi. È verosimile che la trasmissione sia autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica dell'aciduria 3-idrossi-isobutirrica**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dell'aciduria 3-idrossi-isobutirrica

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'aciduria 3-idrossi-isobutirrica

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Aciduria 3-metilglutaconica, tipo 1

ORPHA67046

MIM: 250950

L'aciduria 3-metilglutaconica (3-MGA) tipo 1 è un'anomalia congenita del metabolismo della leucina caratterizzata da un fenotipo clinico eterogeneo, che varia da forme leggere di ritardo del linguaggio a un ritardo psicomotorio con coma, ritardo della crescita, acidosi metabolica e distonia. La malattia è molto rara, essendo stati descritti meno di 20 casi.

I sintomi clinici di solito compaiono nel periodo neonatale o nella prima infanzia, ma la diagnosi, a volte, non può essere posta prima dell'infanzia. Alcuni pazienti presentano anche ipoglicemia, tetraparesi spastica, microcefalia, deficit neurologico progressivo, crisi epilettiche, vomito, atrofia dei gangli della base, ipotonia grave ed epatomegalia. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene AUH (localizzato sul cromosoma 19), che codifica per la 3-metilglutaconil-CoA idratasi, un enzima coinvolto nella degradazione della leucina. Dato che il quadro clinico è variabile e non specifico, la diagnosi può essere posta attraverso l'esame dell'attività della 3-metilglutaconil-CoA idratasi sui fibroblasti o sui leucociti, oppure con l'analisi quantitativa delle secrezioni degli acidi organici nelle urine o, infine e più di recente, con l'analisi del contenuto dei liquidi corporei con la risonanza magnetica spettroscopica. I pazienti affetti da 3-MGA tipo 1 possono essere differenziati da quelli affetti dalle altre forme di 3-MGA (tipo 2, 3 e 4; si vedano questi termini), in base alla secrezione caratteristica dei rispettivi metaboliti: i livelli di acido 3-metilglutaconico sono molto elevati (più alti di quelli rilevati nelle altre forme di 3-MGA), mentre quelli di acido metilglutarico sono di solito solo leggermente più elevati e la secrezione di acido 3-idrossi-isovalerico è aumentata (non è presente nelle altre forme di 3-MGA). La diagnosi prenatale è possibile attraverso il rilievo di un aumento dei valori di acido 3-idrossi-isovalerico nel liquido amniotico o con l'analisi enzimatica sugli amniociti in coltura. Il trattamento è per lo più sintomatico e in alcuni casi possono dare effetti benefici la dieta con una modesta restrizione di leucina e la supplementazione di L-carnitina. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica delle acidurie metilglutaconiche**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dell'aciduria 3-metilglutaconica tipo 1

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'aciduria 3-metilglutaconica

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'aciduria 3-metilglutaconica

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica dell'aciduria 3-metilglutaconica tipo 1 (dosaggio carnitina plasmatica e acidi organici urinari)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberta

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Aciduria 3-metilglutaconica, tipo 2

Vedere: Sindrome di Barth

Aciduria 3-metilglutaconica, tipo 3

ORPHA67047

MIM: 258501

L'aciduria 3-metilglutaconica (3-MGA) tipo 3 è un'aciduria organica caratterizzata dall'associazione tra atrofia ottica e coreoatetosi, in presenza di una aciduria 3-metilglutaconica. La maggior parte dei casi noti appartiene alla popolazione ebraica irachena, nella quale la prevalenza della malattia è stata stimata in circa 1/10.000. L'atrofia ottica si manifesta nella prima infanzia con un calo progressivo dell'acuità visiva. La coreoatetosi compare più tardi, di solito entro i 10 anni di vita. Altri segni clinici comprendono la paraparesi spastica, la lieve atassia, il deficit cognitivo, la disartria e il nistagmo. La 3-MGA è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene OPA3 (localizzato sul cromosoma 19q13.2-q13.3). Non è stata definita la funzione biologica del prodotto del gene OPA3, ma si ipotizza che la 3-MGA sia un disturbo primitivo mitocondriale. La diagnosi può essere suggerita dalla presenza e dall'esordio precoce dell'atrofia ottica e dalla coreoatetosi (in particolare nelle persone di origine ebraica irachena) e dal riscontro di un aumento dei livelli di acido 3-metilglutaconico e 3-metilglutarico nelle urine. La diagnosi può essere confermata dall'identificazione delle mutazioni nel gene OPA3. La MGA tipo 3 può essere differenziata dalle altre forme di MGA (tipo 1, 2 e 4; si vedano questi termini) in base al fenotipo clinico e, più specificamente, dalla 3-MGA tipo 1 per l'assenza di un aumento dei livelli di acido 3-idrossi-isovalerico e per l'attività normale della 3-metilglutaconil-CoA idratasi nei fibroblasti in coltura. La diagnosi differenziale si pone anche con la sindrome di Behr (si veda questo termine) e la paralisi cerebrale. Nelle famiglie affette, è possibile la diagnosi prenatale con l'analisi molecolare degli amniociti o del trofoblasto. Il trattamento è esclusivamente sintomatico e dovrebbe basarsi su un approccio multidisciplinare. La prognosi a lungo termine non è nota: sebbene la malattia tenda a evolvere nel corso dell'infanzia, sembra stabilizzarsi all'inizio dell'età adulta. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica delle acidurie metilglutaconiche**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dell'aciduria 3-metilglutaconica tipo 3

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'aciduria 3-metilglutaconica

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'aciduria 3-metilglutaconica

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Aciduria 3-metilglutaconica, tipo 4

ORPHA67048

MIM: 250951

L'aciduria 3-metilglutaconica (3-MGA) tipo 4 o 3-MGA non classificata è una malattia clinicamente eterogenea, caratterizzata da un aumento di secrezione di acido 3-metilglutaconico nei pazienti che non possono essere inquadrati nell'ambito di una delle altre forme di 3-MGA (3-MGA 1, 2 o 3; si vedano questi termini). La prevalenza della malattia non è nota. I pazienti presentano, di solito nel primo anno di vita, disturbi neurologici, compreso il ritardo psicomotorio, l'ipotonìa, il ritardo dello sviluppo, le crisi epilettiche, la spasticità progressiva e il grave ritardo della crescita. Sono stati osservati anche cardiomiopatia, disfunzioni epatiche, anomalie oculari, microcefalia, sordità, dismorfismi, ipoglicemia neonatale, trombocitopenia e acidosi lattica. La risonanza magnetica può rilevare la presenza di disgenesi cerebellare. Solo pochi pazienti con diagnosi di 3-MGA tipo 4 sono asintomatici. Si ritiene che la trasmissione sia autosomica recessiva. L'eziologia non è nota: a differenza dei pazienti affetti da 3-MGA tipo 1, quelli con 3-MGA tipo 4 presentano un'attività normale di 3-metilglutaconil-CoA idratasi nei fibroblasti in coltura. In alcuni pazienti affetti da 3-MGA tipo 4 sono state riscontrate anomalie nella catena respiratoria mitocondriale. Tuttavia, l'eterogeneità clinica della malattia suggerisce che l'aciduria 3-metilglutaconica presente nei pazienti con 3-MGA tipo 4 possa essere dovuta a cause e fattori genetici diversi. L'aciduria 3-metilglutaconica può essere diagnosticata con l'analisi delle secrezioni degli acidi organici urinari. La diagnosi specifica della 3-MGA tipo 4 richiede l'esclusione delle altre forme di 3-MGA. La 3-MGA tipo 4 può essere distinta dalla forma tipo 1 in base alla secrezione normale di acido 3-idrossi-isovalerico. La 3-MGA tipo 2 può essere esclusa in base alle modalità di trasmissione (la trasmissione della 3-MGA tipo 2 è recessiva legata all'X) e al fenotipo clinico (la forma tipo 2 è caratterizzata da neutropenia, miopatia scheletrica, cardiomiopatia dilatativa e ritardo della crescita). In base ai soli segni clinici, la differenziazione tra le forme 3 e 4 può essere più problematica, ma la presenza della 3-MGA tipo 3 è essenzialmente confinata alla popolazione ebraica irachena. L'analisi molecolare è lo strumento di elezione per la diagnosi, in quanto recentemente sono state identificate le basi molecolari delle altre forme di 3-MGA. Oltre a queste forme, la diagnosi differenziale si pone con la paralisi cerebrale, la cardiomiopatia dilatativa associata ad atassia (si veda questo termine) e le altre acidurie organiche. Al momento non esiste alcun trattamento efficace per la 3-MGA tipo 4 e la dieta povera in leucina non sembra dare benefici. La prognosi dipende dal fenotipo clinico; le complicanze neurologiche possono essere gravi ed evolvere eventualmente fino alla morte del paziente. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica delle acidurie metilglutaconiche**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dell'aciduria 3-metilglutaconica tipo 4

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'aciduria 3-metilglutaconica

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'aciduria 3-metilglutaconica

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Aciduria 4-idrossibutirrica

ORPHA22

MIM: 271980

L'aciduria 4-idrossibutirrica è una malattia metabolica con una sintomatologia neurologica variabile da lieve a grave. Sono stati descritti circa 350 casi. I sintomi più frequenti sono il ritardo psicomotorio, il ritardo del linguaggio, l'ipotonìa e l'ataxia. La trasmissione è autosomica recessiva; sono state descritte mutazioni del gene SSADH (semialdeide deidrogenasi succinica NAD(+) dipendente), localizzato sul cromosoma 6p22. La principale caratteristica biochimica è l'accumulo di gamma-idrossibutirrato nelle urine, nel plasma e nel liquor. Non è disponibile un trattamento efficace. *Autore: Prof. J. Jaeken (luglio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di semialdeide succinico deidrogenasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi molecolare dell'aciduria 4-idrossibutirrica

Università degli Studi di Roma Tor Vergata, ROMA
 Dr. BLASI Paola, Pr. MALASPINA Patrizia

Diagnosi biochimica dell'aciduria 4-idrossibutirrica

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
 Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'aciduria 4-idrossibutirrica

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica del deficit di semialdeide succinico deidrogenasi

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
 Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
 Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Aciduria argininosuccinica

ORPHA23

MIM: 207900

L'aciduria argininosuccinica è un difetto ereditario del ciclo dell'urea, secondario ad un deficit ereditario di argininosuccinato liasi, a trasmissione autosomica recessiva, che provoca iperammoniemia e carenza di arginina. La malattia insorge o

nel periodo neonatale con coma iperammoniemico profondo, spesso mortale, o durante l'infanzia con ipotonia, ritardo di accrescimento staturponderale, anoressia e vomito ciclico o turbe del comportamento oppure, più tardivamente, con coma iperammoniemico tardivo o turbe del comportamento, che rievocano le patologie psichiatriche. Si osservano spesso tricoressi nodosa e epatomegalia importante. La diagnosi si basa sul riscontro di iperammoniemia e sulla cromatografia degli aminoacidi plasmatici ed urinari, che mostrano orotico-aciduria e un accumulo di acido arginino-succinico (ASA). La terapia prevede una rigorosa dieta ipoproteica per tutta la vita, la supplementazione di arginina e, eventualmente, di benzoato di sodio o di fenilbutirrato di sodio. La diagnosi prenatale si basa sul dosaggio diretto della citrullina e dell'ASA nel liquido amniotico o sul saggio enzimatico. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'aciduria argininosuccinica

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
 Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica dell'aciduria argininosuccinica

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica prenatale della citrullinemia e dell'aciduria argininosuccinica (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
 Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'aciduria argininosuccinica

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare dell'aciduria argininosuccinica (gene ASL)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
 Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica del deficit di argininosuccinato liasi (dosaggio aminoacidi plasmatici, ammonio e acido orotico)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
 Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
 Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Aciduria chetonica - ritardo mentale - atassia - sordità

Vedere: Sindrome di Richards-Rundle

Aciduria D-glicerica

ORPHA941

MIM: 220120

L'aciduria D-glicerica è una malattia metabolica caratterizzata dall'escrezione di acido D-glicerico. È stata descritta in diversi

pazienti. Le caratteristiche cliniche includono deficit cognitivo progressivo, ipotonia, crisi epilettiche, ritardo di crescita e acidosi metabolica. Alcuni pazienti hanno una iperglicinemia secondaria all'acidosi sistemica. Tuttavia alcuni dei pazienti descritti erano asintomatici. L'aciduria D-glicerica è causata dalla carenza della D-glicerato chinasi. Il gene GLYCTK è stato localizzato sul braccio corto del cromosoma 3 (3p21). *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'aciduria D-glicerica

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle acidosi organiche (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'aciduria D-glicerica

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Aciduria formiminoglutamica

ORPHA51208

MIM: 229100

L'aciduria formiminoglutamica, nella sua forma meno grave e in assenza di somministrazione di istamina, è caratterizzata da lieve ritardo dello sviluppo ed elevata concentrazione di formiminoglutamato (FIGLU) nelle urine. Un fenotipo più grave è stato osservato in 5 persone appartenenti a una famiglia giapponese che presentavano deficit cognitivo, ritardo psicomotorio e anemia megaloblastica. L'aciduria formiminoglutamica è una malattia autosomica recessiva causata dal deficit di glutammato formiminotransferasi-ciclodeaminasi (FTCD), un enzima coinvolto nel metabolismo dell'acido folico. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Aciduria fumarica

ORPHA24

MIM: 606812

L'aciduria fumarica è una malattia a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a un deficit di fumarasi, un enzima del ciclo di Krebs, che trasforma il fumarato in malato. L'esordio clinico è precoce e poco specifico, con ipotonia, ritardo psicomotorio, convulsioni, difficoltà respiratorie e, spesso, malformazioni cerebrali e polidramnios. La diagnosi si basa sulla cromatografia degli acidi organici, che mostra l'escrezione di acido fumarico, spesso associato all'acido succinico e all'acido alfa-chetoglutarico, e su un aumento modesto dell'acido lattico e dell'ammoniemia. La diagnosi viene confermata con il dosaggio della fumarasi sui leucociti o sui fibroblasti in coltura. Non è disponibile un trattamento efficace. È possibile la diagnosi prenatale. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'aciduria fumarica

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica del deficit di fumarasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Pr. BERTINI Enrico, Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dell'aciduria fumarica

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'aciduria fumarica

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliiana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'aciduria fumarica

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica del deficit di fumarasi (dosaggio acidi organici urinari)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Diagnosi molecolare del deficit di fumarasi/ leiomiomatosi ereditaria cutanea e uterina (gene FH)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO
Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitochondriali

Aciduria glutarica, tipo 1

Vedere: Deficit di glutaril-CoA deidrogenasi

Aciduria isobutirrica

Vedere: Deficit di isobutiril-CoA deidrogenasi

Aciduria malonica

ORPHA943

MIM: 248360

L'aciduria malonica è una malattia metabolica dovuta al deficit di malonil-CoA decarbossilasi (MCD). Si tratta di una malattia molto rara, descritta in meno di 20 pazienti. Questa condizione di solito si presenta nella prima infanzia, con un quadro clinico variabile. La maggior parte dei pazienti presenta un ritardo dello sviluppo, associato a ipotonia, convulsioni, ipoglicemia, acidosi metabolica, cardiomiopatia e diarrea. La malattia è causata dalle mutazioni del gene della malonil-CoA decarbossilasi (MLYCD, cromosoma 16q24) ed è ereditata come carattere autosomico recessivo. L'enzima MCD è coinvolto nella degradazione del

malonil-CoA e l'inibizione della sintesi degli acidi grassi causata dall'accumulo di malonil-CoA è responsabile di alcuni sintomi clinici della malattia. La diagnosi dell'aciduria malonica può essere effettuata rilevando tassi elevati di acidi organici (in particolare gli acidi malonici e metilmalonici) nelle urine e tassi elevati di malonilcarnitina nel sangue. La diagnosi viene confermata attraverso la dimostrazione di una ridotta attività enzimatica nei fibroblasti cutanei in coltura. Lo screening neonatale è possibile attraverso il rilievo di tassi elevati di malonilcarnitina, con la spettrometria di massa in tandem a ionizzazione elettrospray (ESI-MS/MS). Ai fini diagnostici e della consulenza genetica può essere utile identificare la mutazione nel gene MLYCD. Lo screening prenatale è teoricamente possibile attraverso l'analisi enzimatica o molecolare sugli amniociti o sui villi coriali. La terapia principale è dietetica; ai pazienti viene consigliata una dieta povera di grassi e ricca di carboidrati. Sono consigliate anche integrazioni di carnitina. La prognosi nei pazienti è variabile, ma la malattia può essere letale nel periodo neonatale. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'aciduria malonica

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica dell'aciduria malonica

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dell'aciduria malonica

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica dell'aciduria malonica

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'aciduria malonica

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare dell'aciduria malonica da deficit di malonil-CoA-decarbossilasi (gene MLYCD)

Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica e molecolare dell'aciduria malonica (gene MLYCD)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Aciduria metilmalonica isolata resistente alla vitamina B12

ORPHA27

MIM: 251120

L'aciduria metilmalonica isolata resistente alla vitamina B12 a trasmissione autosomica recessiva è legata a un deficit

di metilmalonil-CoA-mutasi, enzima del catabolismo della valina, dell'isoleucina, della metionina e della treonina, che trasforma il metilmalonato in succinato. La malattia esordisce spesso nel periodo neonatale con coma acidotossico, disidratazione, iperammonemia e leucotrombopenia. Una forma subacuta esordisce nella prima infanzia con vomito, ipotonia, ritardo staturoponderale e psicomotorio. Una forma tardiva si estrinseca con coma acido-chetotossico ricorrente. Le complicazioni sono il ritardo psicomotorio e di crescita, le pancreatiti, la nefropatia glomerulo-interstiziale e il coinvolgimento acuto della sostanza grigia con comparsa di una sindrome extrapiramidale. La diagnosi si basa sulla cromatografia degli acidi organici urinari e delle acilcarnitine plasmatiche, che rivela un accumulo di acido metilmalonico e di propionil carnitina. La cromatografia degli aminoacidi mostra iperglicinemia con ipocarnitinemia libera e totale. La diagnosi viene confermata dal dosaggio enzimatico di metilmalonato-CoA e dagli studi di complementazione. Il trattamento consiste in una dieta ipoproteica rigida che deve essere seguita per tutta la vita, associata alla somministrazione di carnitina e di antibiotici intestinali. Le forme complicate da insufficienza renale possono richiedere il trapianto renale isolato o combinato con il trapianto di fegato. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare dell'aciduria

metilmalonica resistente alla vitamina B12 (gene MUT)

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Pr. CARDUCCI Carla, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

(analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'aciduria metilmalonica

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica e molecolare dell'aciduria

metilmalonica da deficit di metilmalonil-CoA-mutasi

Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi molecolare e biochimica dell'acidemia

metilmalonica isolata resistente alla vitamina B12

(gene MUT)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Aciduria metilmalonica - microcefalia - cataratta

ORPHA944

L'aciduria metilmalonica - microcefalia - cataratta è caratterizzata da un'insolita associazione di aciduria metilmalonica, encefalopatia progressiva e cataratta bilaterale. Sono stati descritti un fratello e una sorella nati da genitori non consanguinei. Entrambi manifestavano nei primi mesi di vita microcefalia e difetto di crescita. Tra il 1° e 2° anno hanno sviluppato un grave ritardo mentale, con perdita delle funzioni neuromotorie nel maschio, distonia e ipertonìa. La cataratta bilaterale è insorta tra i 3 e 5 anni. La risonanza magnetica cerebrale mostrava agenesia parziale del verme cerebellare, atrofia della sostanza bianca centrale in entrambi i pazienti e segnali ipointensi nei gangli della base nella femmina. Le analisi di laboratorio hanno rivelato una modesta aciduria metilmalonica (0,2-0,3 mmol/mmol di creatinina), non responsiva né ad una dieta ipoproteica né alla terapia con vitamina B12. L'attività della mutasi metilmalonil-CoA e il metabolismo dell'isoleucina e del propinato sui fibroblasti in coltura sono risultati normali. Inoltre, nessuno dei pazienti mostrava i classici segni dell'aciduria metilmalonica (acidosi metabolica, ipotonia, scompenso metabolico acuto con sonnolenza e letargia). Anche se non è stato ancora chiarito il difetto metabolico che causa l'aciduria metilmalonica e il suo rapporto con i sintomi clinici, si ipotizza che in questa famiglia si fosse trasmessa una nuova malattia genetica ad eredità autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Aciduria metilmalonica sensibile alla vitamina B12

Vedere: Acidemia metilmalonica sensibile alla vitamina B12

Aciduria metilmalonica sensibile alla vitamina B12, tipo cblA

Vedere: Acidemia metilmalonica sensibile alla vitamina B12, tipo cblA

Aciduria metilmalonica sensibile alla vitamina B12, tipo cblB

Vedere: Acidemia metilmalonica sensibile alla vitamina B12, tipo cblB

Aciduria metilmalonica sensibile alla vitamina B12, tipo mut

Vedere: Acidemia metilmalonica sensibile alla vitamina B12, tipo mut

Aciduria mevalonica

ORPHA29

MIM: 610377

L'aciduria mevalonica (MVA) e la sindrome da iperimmunoglobulinemia D (HIDS) sono gli estremi dello spettro clinico di una patologia causata dal deficit di mevalonato chinasi (MVK), il 1° enzima implicato nella biosintesi del colesterolo. Sono stati descritti almeno 20 pazienti con MVA e circa 180 pazienti con HIDS. La MVA è caratterizzata da ritardo psicomotorio e della crescita, atassia cerebellare progressiva, dismorfismi, deficit progressivo della vista e crisi febbrili ricorrenti. Gli episodi febbrili si accompagnano di solito a epato-splenomegalia, linfadenopatia, sintomi addominali, artralgia e eruzioni cutanee. Le attese di vita sono sempre ridotte. Nella HIDS, sono presenti solo attacchi febbrili, ma alcuni pazienti possono presentare anche anomalie neurologiche, di gravità variabile,

compreso il ritardo mentale, l'atassia, i sintomi oculari e l'epilessia. È stato dimostrato che le 2 malattie sono causate da una ridotta attività della MVK e da mutazioni nel gene MVK. La diagnosi di MVA si basa sul riscontro di livelli estremamente elevati di acido mevalonico nelle urine. L'aumento dei livelli di immunoglobulina D (IgD) e, nella maggior parte dei casi, di immunoglobulina A (IgA), in associazione a un aumento dell'escrezione di acido mevalonico, è fortemente evocativo della HIDS. La diagnosi viene confermata in base al riscontro di una riduzione dell'attività della mevalonato chinasi o di mutazioni patogene. La consulenza genetica è raccomandata alle famiglie a rischio. Non è disponibile un trattamento efficace per la MVA. La simvastatina, un inibitore della HMG-CoA reduttasi, e l'anakinra hanno comunque effetti benefici sui pazienti con HIDS. *Autori: Dott. D. Haas e Prof. G.F. Hoffmann (aprile 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'aciduria mevalonica
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. *DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano*

Diagnosi biochimica dell'aciduria mevalonica
Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. *CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria*

Diagnosi biochimica dell'aciduria mevalonica
Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. *CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco*

Diagnosi biochimica dell'aciduria mevalonica
Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. *DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta*

Diagnosi biochimica dell'aciduria mevalonica (dosaggio acidi organici urinari)
Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. *BURLINA Alberto*

Diagnosi molecolare dell'aciduria mevalonica
Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. *FIORENTINO Francesco*

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. *RIMOLDI Marco*

Diagnosi molecolare dell'aciduria mevalonica (gene MVK)
B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. *HLADNIK Uros*

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
AIFP - Associazione Italiana Febbri Periodiche
APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Aciduria orotica ereditaria

ORPHA30

MIM: 258900

L'aciduria orotica ereditaria è una malattia estremamente rara (meno di 20 casi identificati al mondo) a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da ritardo di crescita, anemia

ed eccessiva escrezione di acido orotico nelle urine. È dovuta ad un deficit marcato dell'attività dell'enzima 5'-monofosfato (UMP) sintasi della via delle pirimidine (enzima bifunzionale contenente 2 attività: orotato fosforibosil transferasi e orotidina 5'-monofosfato decarbossilasi), codificato da un unico gene (UMPS) localizzato sul braccio lungo del cromosoma 13 (3q13). *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'aciduria orotica ereditaria

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica dell'aciduria orotica ereditaria

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dei difetti del metabolismo delle pirimidine (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'aciduria orotica ereditaria

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'aciduria orotica ereditaria

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare dell'aciduria orotica da deficit di orotato fosforibosil-transferasi, orotato-monofosfato-decarbossilasi o uridina-monofosfato-sintetasi

Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica dell'aciduria orotica ereditaria

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica dell' aciduria orotica ereditaria

Università degli Studi di Siena, SIENA
Dr. JACOMELLI Gabriella, Pr. MICHELI Vanna, Pr. POMPUCCI Giuseppe

Diagnosi biochimica dell'aciduria orotica ereditaria (dosaggio pirimidine)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Aciduria ossoglutarica

ORPHA31

MIM: 203740

L'aciduria ossoglutarica è una malattia a trasmissione autosomica recessiva da deficit di alfa-chetoglutarato deidrogenasi, un enzima del ciclo di Krebs, che trasforma l'alfa-chetoglutarato in succinil-CoA. Questo complesso multienzimatico è costituito

da 3 subunità, tra cui E3, comune sia alla piruvato deidrogenasi che alla via di decarbossilazione degli aminoacidi ramificati. I segni clinici sono precoci e gravi e comprendono il ritardo psicomotorio, l'ipotonia, l'atassia, le convulsioni, la sindrome di Leigh, la morte improvvisa, la miocardiopatia e l'interessamento epatico. La diagnosi viene sospettata in presenza di un aumento dei valori di acido lattico e di glutamina e di un'escrezione variabile di acido glutarico. Il dosaggio enzimatico è dirimente per la diagnosi, in quanto l'acido alfa-chetoglutarico può essere escreto in quantità aumentate per varie altre cause non specifiche. Non esiste una terapia efficace. È possibile la diagnosi prenatale. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'aciduria ossoglutarica

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitochondriali

Aciduria piroglutammica

Vedere: Deficit di glutatone sintetasi

Aciduria xanturenica

Vedere: Encefalopatia da idrossichinureninuria

Acondrogenesi

ORPHA932

MIM: 200600

L'acondrogenesi è una malattia letale, caratterizzata da un difetto nell'ossificazione endocondrale. Le caratteristiche cliniche comprendono il nanismo ad arti corti con tronco corto, addome prominente, con cranio sproporzionatamente grande e anasarca. Il quadro radiologico è caratteristico, con virtuale assenza di ossificazione della colonna vertebrale, dell'osso sacro e delle ossa del bacino. Si conoscono 2 tipi di acondrogenesi, la cui differenziazione è difficile in base ai soli dati clinici e radiologici. L'acondrogenesi tipo 1 è trasmessa come mutazione autosomica recessiva. Il sottotipo 1B è causato da mutazioni nel gene della displasia diastrofica, SL-C26A2 (DTDS), un trasportatore dei solfati; l'acondrogenesi tipo 2 è causata da mutazioni dominanti de novo nel gene del collagene tipo II-1, COL2A1. *Autori: Dott. L. Faivre e Dott. V. Cormier-Daire (maggio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'acondrogenesi tipo 1B (gene SLC26A2)

Università degli Studi di Pavia, PAVIA
Dr. FORLINO Antonella, Pr. ROSSI Antonio

Diagnosi molecolare dell'acondrogenesi tipo 2 (gene COL2A1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Associazioni

Fedra ONLUS

Acondroplasia

ORPHA15

MIM: 100800

L'acondroplasia è la condrodiplosia più comune e colpisce un bambino ogni 15.000. È caratterizzata da bassa statura con arti corti, iperlordosi, mani corte, macrocefalia e fronte alta, con sella nasale infossata. Questa malattia causa un difetto di crescita molto importante (statura finale 130 cm \pm 10 cm) e deformazioni scheletriche modeste, iperlordosi, genu varum e, talvolta, complicazioni neurologiche legate alla riduzione del canale vertebrale. Lo sviluppo intellettuale è normale. La diagnosi si basa sull'esame radiologico. La malattia si trasmette come carattere autosomico dominante. Tuttavia, circa il 90% delle persone affette nasce da genitori non affetti: si tratta di una nuova mutazione, originata da un "accidente" genetico. Il gene-malattia è FGFR3, che codifica per un recettore del fattore di crescita dei fibroblasti espresso nella cartilagine di accrescimento. Si tratta di una mutazione unica, identificabile attraverso lo studio molecolare. È possibile la diagnosi prenatale. Le uniche possibilità terapeutiche attuali sono di tipo ortopedico. *Autore: Dott. M. Le Merrer (aprile 2004)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)**

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Azienda Ospedaliera "San Paolo" - Università degli Studi di Milano, MILANO

Pr. BOSARI Silvano, Dr. CASSANI Barbara, Pr. COGGI Guido

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. ANDRIA Generoso

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia e dell'ipocondroplasia

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA

Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA

Dr. CAVALLI Pietro, Dr. RIBOLI Barbara

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)

Dr. CAPONE Lucia

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA

Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA

Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia

Arcella Analisi Mediche Biolab S.r.l., PADOVA

Dr. GASPARDONI Gianluigi, Dr. LIPPI Elisabetta,

Dr. PREGNOLATO Giovanna

Associazioni

AISAc - Associazione per l'Informazione e lo Studio dell'Acondroplasia

Fedra ONLUS

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Acondroplasia grave - ritardo dello sviluppo - acanthosis nigricans

ORPHA85165

MIM: 134934

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra una forma grave di acondroplasia, ritardo dello sviluppo e acanthosis nigricans. È stata descritta in 4 pazienti non correlati. Sono stati descritti anche difetti strutturali del sistema nervoso centrale, convulsioni, ipoacusia e, in alcuni casi, incurvamento delle clavicole, dei femori, della tibia e della fibula. È causata dalla mutazione Lys650Met nel dominio chinasi del recettore di crescita dei fibroblasti di tipo 3 (codificato dal gene FGFR3, localizzato sul cromosoma 4p16.3). *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)**

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Azienda Ospedaliera "San Paolo" - Università degli Studi di Milano, MILANO

Pr. BOSARI Silvano, Dr. CASSANI Barbara, Pr. COGGI Guido

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)
IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. ANDRIA Generoso

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia e dell'ipocondroplasia

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA

Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA

Dr. CAVALLI Pietro, Dr. RIBOLI Barbara

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)

Dr. CAPONE Lucia

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA

Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA

Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia (gene FGFR3)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia

Arcella Analisi Mediche Biolab S.r.L., PADOVA

Dr. GASPARONI Gianluigi, Dr. LIPPI Elisabetta,

Dr. PREGNOLATO Giovanna

Acrania

ORPHA945

L'acrania è un difetto raro, caratterizzato dall'assenza dello scalpo e delle ossa piatte in un'area della volta cranica. L'estensione dell'area interessata è variabile. In rari casi, l'acrania coinvolge tutta la porzione superiore del cranio, compresi l'osso frontale, le ossa parietali e l'occipite. Nell'area interessata dalla lesione mancano la dura madre e i muscoli associati, ma di solito il sistema nervoso centrale non è interessato, anche se possono essere presenti alcune anomalie cerebrali (ad esempio, oloprosencefalia o anomalie della girazione). Le ossa della base cranica e della faccia sono normali. La frequenza del difetto è inferiore a 1/100.000 nati. L'acrania

viene considerata un difetto successivo alla fase di neurulazione. Il meccanismo patogenetico suggerito è un difetto della migrazione del neurocranio membranoso, associato a un normale posizionamento dell'ectoderma embrionario, che determina l'assenza del cranio, in presenza di uno strato di cute intatta sopra il parenchima cerebrale. Nella maggior parte dei casi il difetto è letale alla nascita, ma sono stati descritti alcuni neonati sopravvissuti. La diagnosi prenatale è possibile con l'ecografia e di solito viene confermata con la risonanza magnetica, che è in grado di differenziarla dall'anencefalia o dall'encefalocele. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Acrocefalopolisindattilia, tipo 2 (ACPS 2)

Vedere: Sindrome di Carpenter

Acrocefalopolisindattilia, tipo 4 (ACPS 4)

Vedere: Sindrome di Goodman

Acrocefalosindattilia

ORPHA946

Le acrocefalosindattilie sono sindromi polimorfe, che comprendono almeno l'acrocefalia e la sindattilia. L'acrocefalia si associa a craniosinostosi, con fusione prematura e quasi completa delle suture frontali e sagittali, che esita in una deformazione verticale del cranio, con occipite piatto. La sindattilia può interessare le dita delle mani e/o dei piedi in modo più o meno completo, fino alla forma più estrema con "mano a guanto", e può associarsi a ploidattilia pre- e postassiale. Sono stati descritti almeno sei tipi di acrocefalosindattilia, classificati in base alla trasmissione genetica (autosomica dominante o recessiva), alla natura delle anomalie degli arti e, soprattutto, alle anomalie associate ai due segni principali (in particolare, quelle delle orecchie, delle orbite e delle palpebre). In assenza dell'identificazione di una specifica mutazione, è difficile sottoclassificare i pazienti. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Acrocefalosindattilia, tipo 1

Vedere: Sindrome di Apert

Acrocefalosindattilia, tipo 3

Vedere: Sindrome di Saethre-Chatzen

Acrocefalosindattilia, tipo 5

Vedere: Sindrome di Pfeiffer

Acrocheratosi paraneoplastica

Vedere: Sindrome di Bazex

Acroscifodisplasia metafisaria

ORPHA1240

MIM: 250215

Questa sindrome è stata osservata solo in 4 pazienti, compresa una coppia di fratelli (fratello e sorella). La definizione di questa displasia ossea comprende il termine "scapho", che significa coppa, in quanto i pazienti presentavano metafisi larghe a forma di coppa. I segni clinici principali sono il ritardo mentale grave, la micromelia soprattutto degli arti inferiori, le ginocchia flesse e la grave brachidattilia. L'aspetto radiologico delle ginocchia è specifico per la presenza di epifisi femorali inferiori e

tibiali superiori incastrate nelle metafisi, che hanno una conformazione a coppa. È presente, inoltre, fusione prematura centrale epifiseo-metafisaria e deformazione grossolana, oppure la coalescenza dei condili femorali. Le diafisi femorali sono corte e larghe, con coxa valga progressiva. Altre caratteristiche comprendono l'incurvamento e l'aspetto tozzo delle tibie, che hanno metafisi a forma di cono e la deformità in varismo dell'articolazione tibio-astragalica. Anche le ossa lunghe delle braccia sono lievemente deformate. Le caratteristiche principali delle mani comprendono la brachidattilia grave, il brachimessofalangismo, le epifisi delle falangi e dei metacarpi a cono e l'irregolarità delle diafisi, che sono corte e incurvate. In 3 dei 4 pazienti era presente ritardo psicomotorio. È molto verosimile una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Acrodermatite enteropatica

ORPHA37

MIM: 201100

Si tratta di una malattia autosomica recessiva, dovuta a un difetto parziale di assorbimento dello zinco nell'intestino. Esordisce di solito nei primi mesi di vita, con un'eruzione cutanea molto caratteristica per la sua distribuzione simmetrica, periorificiale e retroauricolare, che interessa tutte le estremità. Inizialmente le lesioni cutanee sono eritematose, successivamente vescicolobollose, pustolose e ipercheratose. Sono presenti infezioni secondarie da candida o da streptococco, che possono portare a diagnosi errate. Le lesioni alle mucose causano gengivite, stomatite e glossite. È importante precisare che le lesioni si manifestano solo dopo lo svezzamento dei bambini allattati al seno. La terapia consiste nella somministrazione di solfato di zinco, a dosi che devono essere aumentate nelle fasi accelerate della crescita, nonché durante la gravidanza e la lattazione. La prognosi a lungo termine è buona, ma la terapia non deve mai essere interrotta. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Acrodisostosi

ORPHA950

MIM: 101800

L'acrodisostosi è una malattia estremamente rara, caratterizzata da anomala brevità e malformazione delle ossa delle mani e dei piedi (disostosi periferica), ipoplasia del naso e ritardo mentale. Possono essere anche presenti ritardo di crescita progressivo, bassa statura e dismorfismi facciali. Occasionalmente si osservano anomalie degli spazi vertebrali interpenduncolari, aumento dell'angolo mandibolare e sordità. Sono utili, ai fini della diagnosi, il riscontro di epifisi punteggiate e il profilo metacarpo-falangeale caratteristico. L'eziologia e la frequenza della malattia non sono note. La maggior parte dei casi è sporadica; alcuni sono familiari, a trasmissione autosomica dominante. La diagnosi prenatale è possibile con l'ecografia ad alta risoluzione. Non è disponibile né una terapia né un trattamento preventivo. Sono indicati la consulenza ortopedica e del podologo e il sostegno scolastico. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Acrodisplasia

Vedere: Acrodisostosi

Acromatopsia

ORPHA49382

MIM: 139340

Associazioni

AAI - Associazione Acromati Italiani - ONLUS

Acromatopsia atipica legata all'X

Vedere: Monocromatismo dei cono blu

Acromatopsia incompleta legata all'X

Vedere: Monocromatismo dei cono blu

Acromegalia

ORPHA963

MIM: 102200

L'acromegalia è una patologia acquisita correlata all'eccessiva produzione di ormone della crescita (GH), caratterizzata da progressiva deturpazione somatica (interesse principalmente la faccia e le estremità) e sintomi sistemici. La prevalenza è stimata intorno a 1/140.000-250.000. È spesso diagnosticata negli adulti di mezza età (età media 40 anni, uomini e donne sono ugualmente affetti). L'acromegalia è spesso diagnosticata da 4 a oltre 10 anni dopo l'esordio, a causa dell'esordio insidioso e della lenta progressione. I segni clinici principali sono le estremità allargate (mani e piedi), le dita diventano grosse, spesse e tozze, con ispessimento dei tessuti molli. La faccia è caratteristica, con un naso spesso e allargato, zigomi prominenti, fronte sporgente, labbra spesse e lineamenti del viso marcati. La fronte e la cute sovrastante sono grosse, a toccare le bozze frontali. C'è una tendenza a un allargamento della mandibola con prognatismo, slargamento mascellare, separazione tra i denti e malocclusione. La malattia va incontro a complicanze reumatiche, cardiovascolari, respiratorie e metaboliche che condizionano la prognosi. Nella maggioranza dei casi, l'acromegalia è causata da un adenoma dell'ipofisi, sia secernente solo GH (60%) sia misto. In rari casi, l'acromegalia è dovuta a una secrezione ectopica dell'ormone di rilascio dell'ormone della crescita (GHRH) che è causa di iperplasia ipofisaria. La diagnosi clinica è confermata biochimicamente dall'aumento della concentrazione sierica di GH dopo test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) e dal riscontro di un aumento livelli del fattore di crescita simile all'insulina-I (IGF-I). La valutazione del volume e dell'estensione del tumore si basa su indagini strumentali. L'ecocardiografia e il test dell'apnea notturna sono utilizzati per determinare l'impatto clinico dell'acromegalia. Il trattamento è volto alla correzione (o alla prevenzione) della compressione tumorale mediante l'escissione della lesione che causa la malattia, e alla riduzione dei livelli di GH e IGF-I. La chirurgia trans-sfenoidale è spesso il trattamento di prima scelta. Quando la chirurgia non riesce a correggere l'ipersecrezione di GH/IGF-I, può essere usata la terapia medica utilizzando analoghi della somatostatina e/o la radioterapia. Nel 2002, l'antagonista del GH (pegvisomant) ha ottenuto l'autorizzazione alla commercializzazione Europea come farmaco orfano per il trattamento dei pazienti con acromegalia resistenti agli analoghi della somatostatina. In molti casi è possibile ottenere un controllo ormonale adeguato della malattia, consentendo un'aspettativa di vita simile a quella della popolazione generale. Anche quando i pazienti sono curati o bene controllati, spesso restano sequele (dolori articolari, deformità e alterata qualità della vita). *Autori: Prof. P. Chanson e Dott. S. Salenave (giugno 2008)*. Tratto da Acromegaly. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:17.

Associazioni

ANIP - Associazione Portatori Patologie Ipofisarie
ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Acromegalia - cutis verticis gyrata - leucoma corneale

ORPHA964

MIM: 102100

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra aspetto acromegaloide, cutis verticis gyrata (ipertrofia e ispessimento della cute sul cranio) e leucoma corneale. Si tratta di una condizione descritta inizialmente in 13 pazienti su 4 generazioni di una famiglia nera della Luisiana. Il leucoma corneale è causato da un difetto epiteliale. Le mani, i piedi e il mento erano grandi e i pazienti molto alti. Gli esami endocrinologici e le radiografie della sella turcica non hanno evidenziato disfunzione ipofisaria. Una delle pazienti aveva 9 bambini. La cute delle mani era estremamente liscia, con anomalie dei dermatoglifi, definiti "spaccati", che consentono di porre la diagnosi nei bambini in fase preclinica. In seguito sono stati descritti altri 3 casi sporadici. Una differenza, rispetto alla cutis verticis gyrata isolata, è l'orientamento longitudinale, anziché trasversale, della plicatura cutanea. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Acromelanosi

ORPHA39

L'acromelanosi è un'iperpigmentazione congenita della cute che colpisce generalmente le estremità delle dita delle mani e dei piedi. È stata osservata soprattutto nei neonati o durante i primi anni di vita. Sono stati descritti meno di 10 casi. In 2 bambine è stata osservata una melanosi associata della mucosa genitale e, in alcuni casi, sono colpite aree più estese della cute. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Acroosteolisi neurogenica

Vedere: Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 2

Acroosteolisi, tipo autosomico dominante

ORPHA955

MIM: 102400

L'acroosteolisi tipo autosomico dominante, o sindrome di Hadju-Cheney, è una malattia molto rara (pubblicati circa 50 casi) del tessuto connettivo, che fa parte delle patologie osteolitiche: altri tipi di acroosteolisi possono avere origine neurologica, metabolica, vascolare o dermatologica. Le forme sporadiche possono essere genetiche, ma possono anche essere secondarie a infezioni o a tumori. La forma dominante dell'acroosteolisi è caratterizzata da bassa statura, progressivo riassorbimento delle falangi distali e "affollamento" delle ossa carpali. A livello del cranio, si riscontra un difetto di ossificazione delle suture, con ispessimento della volta cranica, assenza del seno frontale, allungamento della sella turcica e compressioni ad andamento progressivo a livello della base. I capelli sono spessi e lisci, le sopracciglia e le ciglia sono folte. Le orecchie sono basse con lobi prominenti e il naso è largo con narici anteverse. Il riassorbimento dei processi alveolari spesso provoca la perdita precoce dei denti, le vertebre sono biconcave e l'osteopenia può causare collasso e frequentemente scoliosi. Sono stati descritti, in casi isolati, anche altri segni: rene policistico, cardiopatia congenita, idrocefalo, schisi palatina e epatosplenomegalia. Anche se la maggior parte dei pazienti ha un quoziente intellettivo norma-

le, alcuni presentano ritardo mentale. Raramente la diagnosi viene posta nell'infanzia; il dolore, in particolare alle mani, è il primo sintomo comune. I pazienti sono deboli e spesso vanno incontro a fratture ossee traumatiche. La compressione ossea può causare bassa statura e la compressione sulla base può mettere a rischio la vita. Gli esami biochimici e l'osteodensitometria rivelano un riassorbimento eccessivo dell'osso, con osteoporosi precoce che può essere trattata con i bifosfonati. La trasmissione è autosomica dominante, ma il difetto genetico e la patogenesi molecolare della sindrome non sono ancora noti. I casi sporadici sono probabilmente dovuti a nuove mutazioni. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (settembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Acropigmentazione di Dohi

ORPHA41

MIM: 127400

L'acropigmentazione di Dohi è una genodermatosi caratterizzata dalla presenza di macule iper- e ipopigmentate, localizzate prevalentemente sulle estremità e sugli arti. I primi segni della malattia compaiono in genere nella prima infanzia. È stata identificata una mutazione nel gene RNA-specifico a doppio filamento dell'adenosina deaminasi (DSRAD). La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

ACS 1

Vedere: Sindrome di Apert

ACS 3

Vedere: Sindrome di Saethre-Chotzen

ACS 5

Vedere: Sindrome di Pfeiffer

ACY1D

Vedere: Neuropatie da deficit di aminoacilasi 1

Adamantinoma

ORPHA55881

MIM: 102660

Gli adamantinomi sono tumori maligni dell'osso a sviluppo lento. Sono tumori relativamente rari e rappresentano lo 0,1-0,48% di tutti i tumori maligni primitivi dell'osso. Sono stati pubblicati poco più di 500 casi. Il segno tipico, nel paziente affetto da adamantinoma, è il gonfiore indolore sul lato anteriore della tibia. Questo gonfiore può insorgere molto tempo prima di giungere all'attenzione del medico. Altri pazienti presentano dolori localizzati nella zona dell'adamantinoma. Tuttavia, nella maggior parte dei casi gli adamantinomi vengono rilevati casualmente dopo traumi. Molti tumori si localizzano nella parte media della corteccia anteriore della tibia, ma è stato osservato il coinvolgimento, anche se più raro, di ossa diverse dalla tibia e/o dal perone. L'ispessimento corticale, anche se scoperto dopo un trauma, è una caratteristica rara, correlata allo sviluppo lento del tumore. Analogamente, è rara la presenza di una massa di tessuto molle; tuttavia sono stati descritti alcuni adamantinomi localizzati solo all'interno del tessuto molle degli arti inferiori. L'eziologia di questi tumori non è nota. Gli adamantinomi al primo stadio mostrano, sulle radiografie tradizionali, luminescenze corticali, in assenza di una reazio-

ne periostale significativa. Tuttavia, la scoperta del tumore, a questo stadio, è rara e, di solito, casuale e la diagnosi, nella maggior parte dei pazienti, avviene negli stadi più avanzati. I tumori caratteristici si presentano come lesioni sclerotiche/cistiche multiloculate, con un peculiare aspetto a "bolla di sapone". Dato che il tumore si sviluppa lentamente, si verifica di solito un'espansione ossea. In alcuni casi, negli stadi più avanzati, la corteccia può rompersi e possono essere presenti parti di tessuto molle. Anche se effettuata regolarmente, la TAC non sembra in grado di aumentare la precisione diagnostica. La radiografia tradizionale mostra che le lesioni, nella maggior parte dei casi, sono eccentriche, espansibili e situate nella corteccia. Analogamente a molti tumori ossei, gli adamantinomi mostrano una bassa intensità di segnale alla risonanza magnetica pesata in T-1 e un'intensità alta in quella T-2. La risonanza è utile prima dell'intervento chirurgico, in quanto fornisce una migliore delineazione del tessuto molle e del midollo osseo interessato. Dato che gli adamantinomi sono rari, la diagnosi non può essere posta con certezza assoluta. La principale diagnosi differenziale si pone con la displasia fibrosa dell'osso (si veda questo termine); devono comunque essere escluse anche la displasia fibrosa, i fibromi (ossificanti e non ossificanti), le cisti dell'osso, il condrosarcoma (si veda questo termine), l'istiocitosi a cellule di Langerhans (si veda questo termine) e l'emangiendoteloma. La guarigione può essere ottenuta dopo la resezione totale, con margini di resezione ampi. La chemioterapia e la radioterapia non sono utili. In generale, gli adamantinomi hanno un decorso favorevole. I dati disponibili indicano che la remissione completa può essere ottenuta nel 70% dei casi. Tuttavia, il 16% dei pazienti muore a causa delle metastasi ai polmoni (39%), ai linfonodi (21%), e, occasionalmente, al fegato, alle ossa e al cervello. *Autori: Dott. R.R. Van Rijn e Dott. M. Maas (gennaio 2007)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

ADANE

Vedere: Encefalopatia necrotizzante acuta, autosomica dominante

Adattilia monolaterale

ORPHA973

MIM: 102650

La maggior parte dei difetti in riduzione degli arti, quando monolaterali, è sporadica a eziologia sconosciuta. Tuttavia, sono state descritte almeno 2 famiglie, che suggeriscono una trasmissione autosomica dominante. In una famiglia, 2 gemelle adulte presentavano anomalie monolaterali terminali trasversali che coinvolgevano, in una gemella, la mano sinistra e nell'altra la mano destra. La figlia di quest'ultima presentava lo stesso tipo di malformazione alla mano sinistra. Nell'altra famiglia la trasmissione era da padre a figlio. A livello clinico, questa anomalia si manifesta con l'assenza delle porzioni terminali delle dita, dal II al V, con pollice ipoplasico (adattilia). Sui monconi delle dita possono essere presenti piccoli residui ungueali. I rispettivi metacarpi sono più o meno ipoplasici. In entrambe le famiglie, da una generazione all'altra, il lato affetto era quello controlaterale. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (agosto 2003)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE – Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti – ONLUS

ADCA1

Vedere: Atassia cerebellare, autosomica dominante, tipo 1

ADCA3

Vedere: Atassia cerebellare, autosomica dominante, tipo 3

Adenolipomatosi di Launois-Bensaude

Vedere: Lipomatosi simmetrica familiare

Adenoma corticotropo ipofisario

Vedere: Sindrome di Cushing

Adenoma epatocellulare

ORPHA54272

L'adenoma epatocellulare (AE) è un tumore raro e benigno del fegato. L'incidenza annuale è stimata in un caso ogni milione. L'età media alla diagnosi è 34 anni (dai 15 ai 64 anni). La maggior parte dei pazienti è asintomatica e le lesioni vengono diagnosticate casualmente, durante una laparotomia o nel corso di studi radiologici effettuati per altre indicazioni. Sono comuni i dolori o i disturbi nel quadrante superiore destro o nella regione epigastrica, ma non sempre sono correlati all'adenoma. L'AE può essere rivelato da una rottura spontanea o da un'emorragia (che provoca dolori addominali acuti ed eventualmente evolve in shock emorragico, ipotensione e addirittura può portare alla morte). Si stima che queste complicazioni si verifichino nel 30% dei pazienti con adenoma di dimensioni superiori a 5 cm di diametro. I pazienti hanno una funzione epatica normale e non presentano nel siero i marker tumorali. Possono essere leggermente elevati i livelli delle aminotransferasi sieriche e della gamma-glutamyl transpeptidasi. L'AE è tipicamente un tumore solitario, anche se sono state osservate lesioni multiple definite come "adenomatosi epatocellulari". Le dimensioni variano da circa 1 cm (il limite di rilevazione degli attuali metodi di imaging) a 20 cm. Non sembrano sussistere rischi di complicazioni per i pazienti che presentano tumori di dimensioni inferiori ai 5 cm di diametro. In rari casi, soprattutto nei maschi, i tumori più grandi possono nascondere regioni di degenerazione maligna. Dal punto di vista istologico, le cellule dell'adenoma sono più grandi rispetto agli epatociti normali, ma non mostrano atipie citonucleari. Non sono di solito presenti né tratti portal, né vene centrali o dotti biliari, ma possono essere presenti arterie isolate. Le cellule di Kupffer possono essere meno numerose o assenti. Nella maggior parte dei casi, gli adenomi si sviluppano per ragioni non chiare all'interno di un fegato sano. Sono state identificate alcune condizioni predisponenti: l'uso protratto di contraccettivi orali, la glicogenosi tipo 3 e 4, lo shunt porto-cavale congenito e, nei maschi, l'uso di steroidi anabolizzanti. L'AE è raro nei bambini. L'analisi molecolare ha evidenziato mutazioni specifiche nelle cellule adenomatose, in associazione a caratteristiche istologiche specifiche: mutazioni di HNF1 in associazione con epatociti grassi e mutazioni della beta-catenina in associazione con la displasia e la trasformazione maligna. Un altro tipo di adenoma epatico recentemente descritto è l'adenoma telangectasico, che è caratterizzato da una dilatazione sinusoidale e da infiltrati infiammatori. La diagnosi viene posta retrospettivamente dopo il riscontro di un miglioramento a seguito dell'iniezione di un mezzo di contrasto intravascolare, usando l'ecografia potenziata con mezzo di contrasto, la tomografia computerizzata multifasica o la risonanza magnetica potenziata con gadolinio. Può essere necessaria la biopsia e/o la resezione per confermare la diagnosi. La diagnosi differenziale si pone con alcune forme di angioma, con l'iperplasia nodulare focale, con il carcinoma epatocellulare (si vedano questi termini), e con alcune forme di metastasi epatiche. Sono controindicati i contraccettivi orali e dovrebbe esserne interrotta l'eventuale assunzione. La resezione chirurgica viene raccomandata nella maggior parte dei casi con lesioni di dimensioni superiori ai 5 cm di diametro. Quando la diagnosi è certa e il tumore ha dimensioni inferiori ai 5 cm di diametro ed è asintomatico, può essere lasciato in sede, ma sono necessari controlli seriali. La trasformazione maligna è rara e la prognosi a lungo termine è buona. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Adenoma ipofisario lattotropo

Vedere: Prolattinoma

Adenoma lattotropo

Vedere: Prolattinoma

Adenoma paratiroideo

ORPHA99877

MIM: 145000

Vedere: Iperparatiroidismo familiare primitivo

Adenoma surrenale familiare

Vedere: Iperaldosteronismo familiare, tipo 2

AD-HIES

Vedere: Sindrome Iper-IgE, autosomica dominante

Adinamia episodica di Gamstorp

Vedere: Paralisi periodica iperkaliemica

Adiposi dolorosa

ORPHA36397

MIM: 103200

L'adiposi dolorosa o malattia di Dercum è caratterizzata dallo sviluppo di lipomi sottocutanei, dolorosi, multipli, associati a obesità, astenia, affaticamento e a disturbi mentali, che comprendono instabilità, depressione, confusione, demenza ed epilessia. La prevalenza non è nota. La malattia insorge di solito nelle donne in menopausa tra i 45 e i 60 anni, ma sono stati descritti anche alcuni casi negli uomini. I lipomi possono essere localizzati o diffusi e possono presentarsi in qualsiasi sito, ad eccezione del viso e del collo. I siti più comuni sono le ginocchia (definita come adiposi dolorosa iuxta-articolare), la parte superiore delle cosce, la schiena e la parte prossimale delle braccia. I lipomi in prossimità delle articolazioni possono causare artralgie. Il dolore aumenta con l'indice di massa corporea. Sono state osservate parestesie e ecchimosi sulla cute sovrastante i depositi lipidici. È stata descritta una rarefazione dei peli ascellari e pubici. La maggior parte dei casi noti è sporadica, anche se in alcune famiglie è stata descritta una trasmissione autosomica dominante. L'eziologia non è nota, ma sono state proposte diverse ipotesi, tra cui un meccanismo autoimmune, alterazioni degli acidi grassi o del metabolismo dei carboidrati e anomalie endocrine. In un caso, l'adiposi dolorosa era dovuta a un trattamento a lungo termine con corticosteroidi ad alto dosaggio. La diagnosi è soprattutto clinica (l'associazione dei dolori e dei depositi degli acidi grassi con l'obesità rappresenta un fattore chiave per la diagnosi) ed è spesso ritardata a causa della variabilità dei sintomi. L'ecografia e la risonanza magnetica nucleare sono utili per identificare i lipomi. La diagnosi differenziale si pone con la fibromialgia, altre sindromi da lipomi multipli come la lipomatosi simmetrica familiare, la sindrome Proteus, la sindrome MERFF con lesioni lipomatosi, la neurofibromatosi tipo 1 (NF1) e la neoplasia endocrina multipla tipo 1 (si vedano questi termini). Il trattamento è sintomatico. I dolori possono essere alleviati con la somministrazione per endovena di lidocaina, iniezioni locali di corticosteroidi (prednisone) e con combinazioni di mexiletina e amitriptilina, o infliximab e metotrexato. Gli analgesici tradizionali sono di solito inefficaci. La perdita di peso non allevia il dolore e non è risolutiva per i lipomi. Le opzioni chirurgiche comprendono la liposuzione o l'escissione. È comune la ricorrenza dei lipomi dopo l'intervento chirurgico, negli stessi siti e/o in altre sedi. Il decorso della malattia è cronico e progressivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

ADL

Vedere: Adrenoleucodistrofia legata all'X

ADLTE

Vedere: Epilessia del lobo temporale, autosomica dominante

ADNFLE

Vedere: Epilessia notturna del lobo frontale

Adrenoleucodistrofia legata all'X

ORPHA43

MIM: 300100

L'adrenoleucodistrofia legata all'X (ALD-X) è caratterizzata dalla progressiva demielinizzazione del sistema nervoso centrale (SNC: cervello e/o midollo spinale) e da un'insufficienza periferica dei surreni. L'incidenza è 1/17.000 neonati, compresi i maschi emizigoti e le femmine eterozigoti, che spesso presentano i sintomi della malattia. La prevalenza è stimata in 1/20.000. Le forme cerebrali dell'ALD-X giovanile (45% dei casi) colpiscono prevalentemente i ragazzi tra i 5 e i 12 anni. I primi sintomi consistono in un modesto deficit cognitivo, seguito da una progressiva demielinizzazione del sistema nervoso centrale, una riduzione dell'acuità visiva, una sordità centrale, un'attasia cerebrale, un'emiplegia, convulsioni e demenza, che esitano in uno stato neurodegenerativo o portano alla morte entro pochi anni. La forma adulta, l'adrenomieloneuropatia (AMN), è caratterizzata dalla comparsa di paraparesi spastica tra i 20 e i 45 anni, in associazione con disturbi posturali, disfunzioni urinarie e sessuali. La malattia progredisce verso la paraplegia grave, complicata, nel 30% dei casi, dalla demielinizzazione cerebrale. La trasmissione è recessiva legata all'X, ma nell'8% dei casi origina da nuove mutazioni. Sono state descritte più di 471 mutazioni diverse del gene ABCD1. È stato osservato nei tessuti un aumento degli acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA), anche se non è stata dimostrata la loro tossicità. La diagnosi clinica viene confermata dal riscontro di livelli elevati di VLCFA nel plasma o nei fibroblasti. Lo screening delle femmine eterozigoti si basa sulla misurazione dei livelli plasmatici di VLCFA (affidabilità 95%), sullo studio delle proteine ALD-X nei fibroblasti o nei monociti/linfociti, e sulla ricerca delle mutazioni nel gene ABCD1. La consulenza genetica consente di identificare le femmine portatrici, i ragazzi in fase presintomatica (in modo da instaurare una terapia precoce) e i pazienti affetti da ALD con insufficienza surrenale, che sono a rischio per la loro vita, in assenza di trattamento. È possibile la diagnosi prenatale sui villi coriali alla 10-12^a settimana di gravidanza. Il trapianto di midollo osseo allogenico, effettuato in uno stadio precoce della malattia, può stabilizzare e persino invertire la demielinizzazione cerebrale nei pazienti affetti dalla forma cerebrale. Due giovani pazienti che hanno preso parte alla sperimentazione di una terapia genica hanno ricevuto un trapianto di midollo osseo allogenico, corretto geneticamente ex vivo e i risultati dopo un anno e sei mesi sono stati promettenti. È in fase di valutazione la terapia neuroprotettiva dell'AMN. L'olio di Lorenzo (una miscela di acidi grassi non saturi a catena lunga) può ridurre il rischio di danno cerebrale se somministrato prima dell'età di 6 anni. *Autore: Prof. P. Aubourg (novembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'adrenoleucodistrofia legata all'X
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Pr. BERTINI Enrico, Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle malattie perossisomiali (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi molecolare dell'adrenoleucodistrofia (gene ABCD1)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi biochimica dell'adrenoleucodistrofia legata all'X

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'adrenoleucodistrofia legata all'X

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica dell'adrenoleucodistrofia

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Dr. BATTISTI Carla, Pr. FEDERICO Antonio, Dr. FORMICHI Patrizia

Diagnosi molecolare dell'adrenoleucodistrofia

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi biochimica dell'adrenoleucodistrofia

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Diagnosi molecolare dell'adrenoleucodistrofia legata all'X (gene ABCD1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

Comitato Aurora - ONLUS
Biomedicina e Nutrizione
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
Associazione Europea contro le Leucodistrofie
Comitato Italiano Progetto Mielina
AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

Adrenoleucodistrofia legata all'X, forma cerebrale

ORPHA139396

MIM: 300100

Vedere: Adrenoleucodistrofia legata all'X

Adrenoleucodistrofia neonatale

ORPHA44

MIM: 202370

Laboratori**Diagnosi biochimica dell'adrenoleucodistrofia neonatale e pseudoneonatale**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle malattie perossisomiali (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi molecolare dell'adrenoleucodistrofia (gene ABCD1)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi biochimica dell'adrenoleucodistrofia neonatale autosomica

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'adrenoleucodistrofia

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Dr. BATTISTI Carla, Pr. FEDERICO Antonio, Dr. FORMICHI Patrizia

Diagnosi molecolare dell'adrenoleucodistrofia

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi biochimica dell'adrenoleucodistrofia

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

Biomedicina e Nutrizione
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
Associazione Europea contro le Leucodistrofie
Comitato Italiano Progetto Mielina
AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

Afachia congenita primitiva

ORPHA83461

MIM: 610256

L'afachia congenita primitiva (ACP) è caratterizzata dall'assenza del cristallino. La prevalenza non è nota. L'ACP può associarsi ad altre anomalie oculari secondarie (compresa l'aplasia/dislapsia della camera anteriore dell'occhio, la microftalmia e, in alcuni casi, l'assenza dell'iride, la displasia retinica o la sclerocornea). L'ACP origina da un arresto precoce dello sviluppo durante la 4-5ª settimana di sviluppo embrionale, che impedisce la formazione del cristallino. Sono state identificate alcune mutazioni nel gene FOXE3 in 3 fratelli affetti dalla malattia, nati da genitori consanguinei. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Afalangia - emivertebre**- disgenesia urogenitale-intestinale**

ORPHA1112

MIM: 207620

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra afalangia, emivertebre e disgenesia urogenitale-intestinale. Si tratta di una sindrome molto rara, descritta solo in 3 fratelli. Associa ipoplasia o aplasia delle falangi delle mani e dei piedi, emivertebre e varie anomalie urogenitali e/o intestinali. La variabilità intrafamiliarità è importante, in quanto una sorella presentava anomalie letali (sindrome di Potter e ipoplasia polmonare), mentre uno dei fratelli affetti godeva di buona salute, con uno sviluppo psicomotorio normale all'età di 6 mesi. L'eziologia e il modello di trasmissione non sono noti. La prognosi sembra correlata alla gravità delle malformazioni viscerali. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Afalangia - sindattilia - microcefalia

ORPHA1113

MIM: 600384

È stata descritta una sola famiglia spagnola nella quale il padre e i suoi 2 figli, un maschio e una femmina, presentavano ipoplasia delle falangi distali e delle unghie delle mani, parziale afalangia delle dita dei piedi, ritardo mentale, sindattilia con duplicazione del IV metatarso, microcefalia e bassa statura. La trasmissione della sindrome è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Afibrinogenemia familiare

ORPHA98880

MIM: 202400

Vedere: Deficit congenito di fibrinogeno

Agammaglobulinemia di Bruton

Vedere: Agammaglobulinemia legata all'X

Agammaglobulinemia legata all'X

ORPHA47

MIM: 300310

Si tratta di una malattia ereditaria recessiva legata all'X. Si manifesta con infezioni batteriche recidivanti delle vie respiratorie e dell'intestino e predisposizione alle infezioni croniche da enterovirus. È dovuta alla mancata produzione di immunoglobuline. La malattia è dovuta a mutazioni nel gene che codifica per la tirosinchinasi di Bruton (BTK) ed è caratterizzata da un difetto di maturazione dei linfociti B. La sua prevalenza è di 1/200.000 nati. La terapia si basa principalmente sulla regolare infusione di immunoglobuline per via endovenosa o sottocutanea. *Autore: Prof. A. Fischer (gennaio 2005)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'agammaglobulinemia legata all'X**

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare dell'agammaglobulinemia legata all'X (gene BTK)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele, Dr. SAVOLDI Gianfranco

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Agammaglobulinemia - microcefalia - craniosinostosi - dermatite grave

ORPHA83617

MIM: 610483

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra agammaglobulinemia, microcefalia, ritardo dello sviluppo psicomotorio grave, craniosinostosi, dermatite grave, palatoschisi, atresia delle coane e blefarofimosi. È stata descritta in 3 fratelli, 2 maschi e 1 femmina, nati da genitori non consanguinei. Probabilmente, la trasmissione è autosomica recessiva. È stato ipotizzato che questa sindrome rappresenti una nuova forma di agammaglobulinemia da difetto nella maturazione iniziale delle cellule B. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Agammaglobulinemia, tipo alinfocitario

ORPHA275

MIM: 601457

L'agammaglobulinemia tipo alinfocitario o immunodeficienza combinata grave [T-B-] (SCID) è un deficit immunitario ereditario a trasmissione autosomica recessiva, la cui incidenza è stimata intorno a 1/500.000 nati all'anno. Questo deficit si manifesta nel bambino, a partire dai primi mesi di vita, con infezioni ricorrenti batteriche o virali (citomegalovirus, Pneumocistis Carinii), talvolta BCG-ite (nel bambino che ha subito una vaccinazione BCG durante il periodo neonatale), dissenteria grave e ritardo di crescita. La SCID deve essere curata in un'unità pediatrica specializzata in immunologia ed ematologia. I soggetti con sospetto di SCID non dovrebbero mai ricevere vaccini o trasfusioni con emoderivati non irradiati. L'unico trattamento della SCID è il trapianto di midollo osseo. Diversi difetti genetici sono responsabili della SCID per il tipo alinfocitario. Due anomalie genetiche influiscono su questa malattia: la mutazione nei geni attivatori della ricombinazione (RAG1 e RAG2) e nel gene Artemis. La diagnosi prenatale della SCID si basa sull'assenza di popolazioni linfocitiche, può essere eseguita su sangue fetale prelevato per cordocentesi a 20 settimane di gestazione. Nelle famiglie in cui è stata identificata una mutazione del gene RAG, o in cui è stato stabilito

linkage con il locus sul cromosoma 10p, la diagnosi prenatale può essere eseguita più precocemente mediante villocentesi alla 11ª settimana di amenorrea. *Autore: Dott. G. de Saint Basile (maggio 2003)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'immunodeficienza combinata grave, tipo alinfocitario (T-B- SCID)**

CNR Istituto Tecnologie Biomediche, SEGRATE (MI)

Dr. VILLA Anna

Diagnosi molecolare dell'immunodeficienza combinata grave T-B- (geni RAG1, RAG2, ARTEMIS) e T-B+ (geni IL7RA e JAK3)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele,

Dr. SAVOLDI Gianfranco

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Agammaglobulinemia, tipo autosomica recessiva

ORPHA33110

MIM: 601495

Oltre alla più nota forma di agammaglobulinemia legata all'X, che è causata da mutazioni nel gene che codifica per la tirosinchinasi di Bruton (BTK), sono note forme autosomiche recessive. Le diverse forme sono tutte caratterizzate dalla scomparsa dal circolo ematico delle cellule B mature, con conseguente elevata suscettibilità alle infezioni batteriche, soprattutto delle vie respiratorie e dell'intestino, caratteristica della agammaglobulinemia. La meningo-encefalite enterovirale è una complicazione grave e relativamente frequente. L'unico trattamento disponibile attualmente è la somministrazione endovenosa o sottocutanea di immunoglobuline. La prevalenza alla nascita è molto bassa, circa 1/2.000.000 di neonati. Sono state descritte 5 diverse varianti molecolari, che danno origine a difetti del signalling dei recettori delle cellule pre-B o delle cellule B. *Autore: Dott. A. Durandy (gennaio 2005)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'agammaglobulinemia, tipo autosomica recessiva**

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare dell'agammaglobulinemia, tipo autosomica recessiva

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare dell'agammaglobulinemia, tipo autosomica recessiva (gene BTK)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele,

Dr. SAVOLDI Gianfranco

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Aganglionosi intestinale totale

ORPHA99740

MIM: 202550

Vedere: Malattia di Hirschsprung

Agenesia del corpo calloso - anomalie corioretiniche

Vedere: Sindrome di Aicardi

Agenesia del corpo calloso, autosomica recessiva, legata all'X

ORPHA1497

MIM: 304100

L'agenesia parziale o completa del corpo calloso in assenza di altre anomalie, ad eccezione del ritardo mentale grave e delle convulsioni resistenti alla terapia, è stata descritta in 11 bambini maschi, appartenenti a 3 famiglie. In ogni famiglia i pazienti erano figli di madri portatrici, in accordo con il modello dell'eredità recessiva legata alla X. I pazienti non presentano i difetti generalizzati della sindrome FG o di altre sindromi associate all'agenesia del corpo calloso. Uno dei pazienti aveva, oltre all'agenesia completa del corpo calloso con ipoplasia della porzione inferiore del verme e degli emisferi cerebellari, debolezza delle braccia e la malattia di Hirschsprung. Un altro paziente presentava altre anomalie come la microcefalia, l'idrocefalo, le cisti interemisferiche, la spasticità e una facies peculiare. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Agenesia del corpo calloso - blefarofimosi - sequenza di Pierre Robin

Vedere: Sindrome di Toriello-Carey

Agenesia del corpo calloso - microcefalia - bassa statura

ORPHA1495

MIM: 217990

Questa sindrome è caratterizzata da agenesia del corpo calloso, microcefalia, grave deficit cognitivo, appendici cutanee preauricolari, camptodattilia, ritardo di crescita e broncopolmonari ricorrenti. Sono stati descritti 3 fratelli affetti. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Agenesia del corpo calloso - neuropatia

ORPHA1496

MIM: 218000

La neuropatia sensitivo-motoria ereditaria associata a agenesia del corpo calloso è una malattia autosomica recessiva a esordio precoce, caratterizzata da ritardo dello sviluppo, polineuropatia grave sensitivo-motoria con areflessia, agenesia o ipoplasia del corpo calloso, amiotrofia, ipotonia e deficit cognitivo. Anche se questa malattia è stata osservata in tutto il mondo, presenta una frequenza elevata nella regione Saguenay-Lac-St-Jean nella provincia del Quebec (Canada), a causa di un "effetto fondatore". Il difetto genico responsabile della malattia è stato identificato e localizzato sul cromosoma 15q13-q14; è dovuto a una mutazione nel gene SLC12A6, che codifica per un cotrasportatore proteico noto come KCC3. La mutazione provoca la formazione di una proteina tronca. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Agenesia del corpo calloso - polisindattilia

Vedere: Sindrome di Curry-Jones

Agenesia della carotide interna

ORPHA981

L'agenesia della carotide interna (ACI) (mono- o bilaterale) è un difetto dello sviluppo che può essere asintomatico o com-

portare lesioni cerebrovascolari. Si tratta di una malformazione rara, descritta in un centinaio di casi. I sintomi, quando presenti, sono causati dall'insufficienza cerebrovascolare, secondaria alla compressione sul cervello da parte dei vasi che si dilatano per compensare l'agenesia dell'ACI o alla presenza di un aneurisma. Nel 25-35% dei pazienti sono presenti aneurismi intracranici, che possono esitare in emorragie intracraniche, che possono costituire il sintomo iniziale del difetto. Questo difetto può essere secondario ad agenesia o aplasia. Il termine agenesia viene usato per indicare l'assenza dell'ACI e del canale osseo che normalmente la contiene, mentre nel caso di aplasia il canale carotideo può essere presente. L'agenesia dell'ACI può essere messa in evidenza attraverso l'angiografia o la tomografia computerizzata. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Agenesia dell'arteria polmonare

ORPHA980

L'agenesia unilaterale isolata dell'arteria polmonare (UAPA) è un difetto congenito, caratterizzato dall'assenza dell'arteria polmonare destra o sinistra, senza altre anomalie cardiache. Il polmone omolaterale al lato colpito è di solito più piccolo e viene nutrito dalle arterie bronchiali ipertrofiche. La frequenza è calcolata in circa 1/200.000 persone. Alcuni pazienti sono asintomatici per alcuni decenni, mentre altri manifestano i segni dell'insufficienza cardiaca congestizia e ipertensione polmonare già nel periodo neonatale. Sono comuni le infezioni polmonari, la dispnea, la ridotta attitudine all'esercizio fisico e l'emottisi. La mortalità è attribuibile all'ipertensione polmonare irreversibile e all'emottisi. La diagnosi può essere sospettata con la radiografia del torace; successivamente, l'ecocardiogramma può confermare la diagnosi ed escludere altri difetti cardiovascolari. Nei pazienti con UAPA le arterie polmonari distali possono essere visualizzate con la risonanza magnetica e la tomografia computerizzata ad alta risoluzione. La scintigrafia da ventilazione-perfusione può fornire dettagli dell'anatomia del lato colpito. Quando viene proposta la rivascolarizzazione, è necessario il cateterismo cardiaco, che comprende l'angiografia delle vene polmonari, per visualizzare le arterie ilari. In molti casi non è necessaria alcuna terapia. Tuttavia, l'ipertensione polmonare e l'insufficienza cardiaca congestizia possono beneficiare della rivascolarizzazione del lato privo di arteria polmonare. L'emottisi massiva può essere trattata soltanto con l'embolizzazione selettiva delle collaterali sistemiche o anche con la pneumotomia, che insieme alla lobectomia, può salvare la vita dei pazienti con infezioni polmonari intrattabili. *Autore: Dott. D.J. Ten Harkel (giugno 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Agenesia della trachea

ORPHA3346

L'agenesia della trachea (TA) è una rara malformazione congenita in cui la trachea può essere completamente assente (agenesia), o parzialmente presente, ma sottosviluppata (atresia). In entrambi i casi, manca la comunicazione prossimale-distale tra la laringe e gli alveoli del polmone. La prevalenza alla nascita è di circa 1 su 50.000. Tra i 100 casi pubblicati, vi è una predominanza maschile e un'associazione con prematurità e polidramnios. Nel 90% dei casi sono presenti malformazioni congenite associate, che colpiscono più frequentemente i sistemi cardiovascolare o gastrointestinale e il tratto genitourinario, sovrapprendendosi, in questo modo, alla condizione più frequente, l'associazione VATER. Non è mai stato suggerito un fattore di rischio per questa malformazione. L'agenesia della trachea dovrebbe essere sospettata in qualsiasi neonato con una storia di idramnios, distress respiratorio, cianosi e assenza di pianto alla nascita e in quelli in cui non è possibile un'intubazione tracheale. La diagnosi

della TA è confermata dalla laringoscopia e dalla tomografia computerizzata elicoidale delle vie respiratorie. La diagnosi è stata fatta antemortem solo in alcuni casi. Non esiste una soluzione chirurgica a lungo termine, in quanto ad oggi non è disponibile un materiale adatto per una protesi tracheale. La ricerca sull'ingegneria dei tessuti potrebbe portare a possibilità di correzione chirurgica definitiva dell'agenesia o atresia della trachea; tuttavia fino a quando non sarà disponibile una correzione del difetto, non sembra utile la ventilazione prolungata attraverso il tubo esofageo. Questa malformazione è di solito fatale nei neonati, ciononostante, è stato trattato con successo un neonato che presentava agenesia della trachea e fistola broncoesofagea. A 3 anni, è stata effettuata la ricostruzione esofagea con un innesto di interposizione dal colon. Il paziente è cresciuto e a 4 anni aveva uno sviluppo normale. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Agenesia della valvola polmonare (PVA)

Vedere: Assenza congenita della valvola polmonare

Agenesia della volta cranica

Vedere: Acrania

Agenesia del radio

ORPHA3025

L'agenesia del radio è una malformazione rara caratterizzata dall'assenza del radio con agenesia concomitante del pollice (osso scafoide, I metacarpo e falangi del pollice), che può essere totale o parziale. Di solito questa malformazione si associa a incurvamento dell'ulna. L'agenesia del radio può essere mono o bilaterale, isolata o associata ad altri difetti. Nella maggior parte dei casi, l'eziologia non è nota, ma alcuni teratogeni, come la talidomide e l'acido valproico, possono indurre questo tipo di difetto. L'agenesia del radio si manifesta in circa 1/10.000. L'agenesia radiale è presente in varie sindromi genetiche, le meno rare sono la sindrome TAR (trombocitopenia e agenesia del radio), la sindrome di Roberts, la sindrome di Holt-Oram e alcune anomalie cromosomiche (cromosoma 4 ad anello o delezione 4q). Fa anche parte dell'associazione VATER (difetti vertebrali, atresia anale, fistola tracheoesofagea con atresia esofagea e anomalie radiali e renali). *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Agenesia diaframmatica

Vedere: ernia diaframmatica

Agenesia gonadica XY

ORPHA983

MIM: 273250

L'agenesia gonadica XY, o sindrome da regressione testicolare (TRS), è una malattia molto rara, che comprende uno spettro di anomalie genitali, secondarie alla regressione dello sviluppo testicolare, tra l'8^a e la 14^a settimana di gravidanza. Il fenotipo dei pazienti dipende dall'epoca di esordio della regressione del testicolo fetale e varia dal fenotipo femminile al maschio anorchide, in presenza di un cariotipo 46,XY. Se la regressione testicolare fetale si manifesta tra l'8^a e la 10^a settimana di gestazione, i pazienti possono avere genitali esterni femminili, a volte ambigui, in assenza delle gonadi, utero ipoplasico e dotti genitali rudimentali. La regressione dei testicoli dopo le 12-14 settimane esita in fenotipo maschile, con anorchia o gonadi atrofiche (testicoli rudimentali). I fenotipi intermedi si manifestano con ambiguità sessuale, associata

a dotti genitali, seno urogenitale e differenziazione dei genitali esterni variabili. I pazienti mostrano agenesia o atrofia delle gonadi. La causa della TRS non è nota. Alcuni casi di consanguineità tra i genitori e la ricorrenza tra fratelli hanno suggerito un difetto genetico autosomico recessivo. Si sospetta che siano coinvolte mutazioni in uno o più geni autosomici implicati nello sviluppo gonadico, che mappano nella regione distale all'SRY, la regione del cromosoma Y che determina il sesso. *Autore: Dott. C. Sevin (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle malattie associate al gene SRY
Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi citogenetica della disgenesia gonadica mista

Azienda Ospedaliera S. Anna, COMO

Dr. GIUDICI Carola, Dr. LINGERI Riccardo

Agenesia isolata del corpo calloso

ORPHA200

MIM: 217990

L'agenesia isolata del corpo calloso (CCA) è caratterizzata dalla totale o parziale assenza della commissura interemisferica principale, il corpo calloso. La CCA è la malformazione cerebrale più comune, con una prevalenza di 1-14/2.000. È una malformazione isolata nel 49% dei casi. I segni clinici comprendono il ritardo mentale (80%) e/o l'epilessia, controllabile farmacologicamente, e/o i disturbi del comportamento. Tuttavia, la sintomatologia clinica varia significativamente, dai casi asintomatici con capacità cognitive normali, a quelli con un grave ritardo mentale. La CCA viene di solito individuata verso l'età scolare. Sebbene i pazienti affetti da CCA sviluppino convulsioni febbrili più frequentemente, rispetto alla popolazione generale, l'epilessia è rara. Sono frequenti invece i disturbi del comportamento, che possono costituire i primi segni del difetto. I meccanismi che provocano la CCA non sono noti; tuttavia è stata ipotizzata un'anomalia della placca commissurale (difetti di migrazione degli assoni o una anomalia dei neuroni). La CCA isolata può essere autosomica recessiva o dominante, o legata all'X. Anche se è probabile che diversi geni siano coinvolti nello sviluppo e nel mantenimento del corpo calloso (localizzati sui cromosomi 1, 8, 13, 15, 18, 21 e X), finora non è stato identificato nessun gene-malattia della CCA isolata. La diagnosi si basa sull'imaging cerebrale, associato all'ultrasonografia transfontanelare, alla risonanza magnetica e alla TAC. Devono essere escluse alcune malattie associate alla CCA, come quelle legate a anomalie cromosomiche, le malattie metaboliche, le embriopatie virali, le intossicazioni (cocaina, alcol, farmaci come l'acido valproico), le malformazioni cerebrali (ad esempio le anomalie della fossa posteriore, i difetti della girazione) o le sindromi malformative (ad esempio una condizione specifica come la sindrome di Aicardi o le sindromi oro-facio-digitali - si vedano questi termini - oppure una sindrome non specifica). Non sono ancora stati individuati marcatori genetici o radiologici in grado di predire l'asintomaticità o la sintomaticità della malattia. Questo rende difficile la consulenza genetica, quando il difetto viene diagnosticato durante la vita prenatale. La diagnosi prenatale viene correntemente effettuata con l'ultrasonografia (dopo la 20^a settimana) e con la risonanza magnetica (attorno alla 30^a settimana). Il trattamento è sintomatico e prevede la fisioterapia, la terapia del linguaggio, i farmaci antiepilettici e la psicoterapia. La CCA isolata ha una prognosi migliore rispetto a quella delle CCA associate a altri difetti, con buoni risultati in oltre l'80% dei casi di CCA isolata. Tuttavia, i genitori devono essere informati sulla necessità di un'adeguata rieducazione a causa dei problemi di apprendimento (lentezza, distrazione e mancanza di attenzione). *Autore: Dott. M.L. Moutard (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Agnesia pancreatica e cerebellare

Vedere: Diabete mellito neonatale permanente - agnesia pancreatica e cerebellare

Aglossia - adattilia

Vedere: Ipoglossia - ipodattilia

Agnazia - oloprosencefalia - situs inversus ORPHA990

MIM: 202650

L'agnazia - oloprosencefalia - situs inversus è una combinazione di importanti anomalie morfologiche: assenza della mandibola, malformazioni cerebrali con anomalie facciali, secondarie ad un difetto nella formazione del cervello embrionale e, a volte, altri difetti come il situs inversus totalis. Questa associazione sindromica è molto rara (sono stati descritti circa 30 casi), tutti sporadici. L'eziologia è sconosciuta e la diagnosi molecolare non è disponibile, anche se non si esclude un'anomalia cromosomica all'origine. È possibile la diagnosi prenatale con l'ultrasonografia bi- e tridimensionale. La prognosi è infausta. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Agonadismo - destrocardia - ernia diaframmatica

ORPHA991

MIM: 202660

Sono state descritte 3 famiglie, in ognuna delle quali vi erano 2 sorelle, che presentavano una rara associazione malformativa. In 4 casi su 6, il cariotipo era 46,XY. Nella prima famiglia, le 2 sorelle avevano difetti simili negli organi interni, con agenesia gonadica, ipoplasia dell'arteria polmonare destra, ipoplasia del polmone destro, destrocardia isolata con cardiopatia complessa; in una di esse era presente ernia diaframmatica e, nell'altra, onfalocele. È stato proposto l'acronimo PAGOD che sta per ipoplasia polmonare/dell'arteria polmonare, agenesia gonadica, onfalocele/difetto del diaframma e destrocardia. Nella seconda famiglia, 2 sorelle presentavano rispettivamente cariotipo 46,XX e fenotipo femminile normale e cariotipo 46,XY con genitali esterni ambigui e agenesia gonadica. Entrambe avevano un basso peso neonatale e microcefalia; il loro decesso è avvenuto poco dopo la nascita. La ragazza con cariotipo 46,XX aveva anche un difetto del diaframma, la sorella a cariotipo 46,XY presentava, oltre all'agenesia delle gonadi e dei derivati di Muller e di Wolff, grave ipoplasia dell'arteria polmonare e dei suoi rami, reni multicistici e pachigia. Nella terza famiglia, le 2 sorelle avevano cariotipo 46,XY, genitali esterni femminili normali e agenesia gonadica. Nella sorella più grande, a eccezione dell'onfalocele, dell'agenesia del rene destro e della malrotazione del colon, gli organi interni erano normali. Entrambe presentavano ritardo mentale e dell'età ossea e bassa statura. Le 2 sorelle condividevano anche alcuni difetti minori: facies caratteristica, ipodontia, collo corto, capezzoli invertiti, scoliosi toraco-lombare, anche "displastiche" e clino/sindattilia parziale delle dita dei piedi. I genitori erano cugini di primo grado. Sebbene le caratteristiche cliniche non siano identiche nelle 3 famiglie, si può ipotizzare che si tratti di una stessa malattia a trasmissione autosomica recessiva. Il diverso sesso cromosomico esclude che il gene responsabile della malattia sia localizzato sul cromosoma Y, ammesso che venga dimostrata l'unicità di questa sindrome. In questo caso, i criteri diagnostici minimi potrebbero essere: agenesia delle gonadi, ipoplasia delle strutture del cuore destro, associate eventualmente a onfalocele o destrocardia. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

AHDS

Vedere: Sindrome di Allan-Herndon-Dudley

aHUS

Vedere: Sindrome emolitico-uremica atipica

AIDP

Vedere: Poliradicoloneuropatia acuta infiammatoria demielinizante

Alacrimia congenita

ORPHA9146

MIM: 103420

L'alacrimia congenita è caratterizzata da una lacrimazione anomala, già presente dalla nascita, che varia tra la totale assenza e l'iposecrezione delle lacrime. La prevalenza non è nota. La trasmissione è di solito autosomica recessiva, anche se sono stati descritti casi a trasmissione dominante. Le lacrime artificiali costituiscono il trattamento di 1° scelta, in grado di prevenire i danni alla cornea. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Albinismo cutaneo, fenotipo "ermellino" ORPHA999

MIM: 227010

L'albinismo cutaneo fenotipo "ermellino" è caratterizzato dall'associazione tra capelli bianchi con ciuffi neri, depigmentazione cutanea e ipoacusia neurosensoriale. È stata descritta in 2 coppie di fratelli e in un caso sporadico. La depigmentazione può presentarsi come vitiligine, oppure a chiazze, con macchie marroni. In una coppia, sono stati anche descritti nistagmo, fotofobia, depigmentazione retinica e deficit cognitivo. Questa condizione potrebbe originare da un meccanismo autoimmune o da un difetto di migrazione dei melanociti. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Albinismo oculare recessivo legato all'X ORPHA54

MIM: 300500

L'albinismo oculare recessivo legato all'X comprende un gruppo di malattie genetiche autosomiche legate all'X, caratterizzato da una parziale o totale assenza della pigmentazione melaninica dell'occhio. Gli occhi possono essere gravemente affetti, con fotofobia e ridotta acuità visiva. Spesso si associa a nistagmo e strabismo. L'iride e il fondo oculare sono depigmentati. Sono state descritte numerose forme cliniche di albinismo, più o meno gravi. Alcune forme possono interessare la cute e i capelli. Il modello di trasmissione genetica varia a seconda del tipo di albinismo. In questi casi, la depigmentazione cutanea aumenta il rischio di sviluppare il carcinoma della pelle. La causa comune dell'albinismo è la mutazione di geni che codificano per proteine coinvolte nella melanogenesi (localizzati sul cromosoma 9, 11, 15). La prevalenza generale dell'albinismo è 1/15.000 abitanti. Il trattamento è esclusivamente sintomatico. *Autore: Dott. O. Roche (luglio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'albinismo oculare

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare dell'albinismo oculare legato all'X

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO

Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare dell'albinismo oculare (gene GPR143)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare dell'albinismo oculare (gene GPR143)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Albinismo oculare - sordità sensoriale tardiva

ORPHA1000

MIM: 103470

L'albinismo oculare - sordità sensoriale tardiva è un termine generico che comprende un ampio gruppo di malattie genetiche, caratterizzate da ipopigmentazione degli occhi, dei capelli e della cute. Le anomalie oculari sono gravi, i pazienti presentano riduzione della acuità visiva, fotofobia, nistagmo, iride chiaro, strabismo, ipermetropia e fundus albino, con ipoplasia della fovea. L'ipopigmentazione cutanea aumenta il rischio di tumori cutanei. Si conoscono diversi tipi di albinismo, di gravità variabile e con diversi modelli di trasmissione ereditaria. Non è disponibile alcuna cura. L'albinismo oculare con sordità neurosensoriale (OASD) a esordio tardivo è stato descritto in 4 fratelli della stessa famiglia, su 3 generazioni, cioè 7 soggetti, tutti maschi. Si associava a un tipico albinismo oculare. Questa rara malattia (frequenza inferiore a 1/50.000) dà origine a significativi problemi clinici, in quanto esita in cecità e sordità nell'età media. L'albinismo oculare è confermato dalla presenza di numerosi macromelanosomi sulle biopsie cutanee sia dei maschi affetti che delle femmine portatrici. La sordità neurosensoriale è mediamente grave fino all'età media. Gli alberi genealogici sono consistenti con un'eredità recessiva legata all'X. Il gene è stato mappato in Xp22.3. Dato che l'albinismo oculare tipo 1 (OA1) è stato mappato in Xp22.3-p22.2, si ritiene che l'OA1 e l'OASD siano malattie alleliche o che l'OASD sia dovuto alla delezione di geni contigui. Questa forma di albinismo dovrebbe essere differenziata da un'altra malattia, che associa albinismo oculare e sordità neurosensoriale congenita, da mutazione autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (aprile 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Albinismo oculocutaneo

ORPHA55

MIM: 203100

L'albinismo oculocutaneo (OCA) definisce un gruppo di malattie ereditarie della biosintesi della melanina, caratterizzate dalla riduzione generalizzata della pigmentazione dei capelli, della cute e degli occhi. La prevalenza complessiva di tutte le forme di albinismo varia a livello mondiale ed è stata stimata in circa 1/17.000, suggerendo che circa 1/70 persone sia portatrice di un gene correlato all'OCA. Il quadro clinico dell'OCA è variabile: OCA1A è la forma più grave, caratterizzata dalla totale mancanza di melanina durante tutta la vita. Le forme meno gravi, OCA1B, OCA2, OCA3 e OCA4, sono caratterizzate da accumuli di pigmento nel tempo. La sintomatologia clinica comprende il nistagmo congenito di grado variabile, l'ipopigmentazione e la traslucenza dell'iride, la diminuzione della pigmentazione dell'epitelio pigmentato retinico, l'ipoplasia foveale, la riduzione dell'acuità visiva (di solito da 20/60 a 20/400) e i difetti della rifrazione, le anomalie della visione dei colori e la marcata fotofobia. I nervi ottici hanno un decorso anomalo e questa caratteristica è responsabile dello strabismo e della riduzione della visione stereoscopica. Il grado di ipopigmentazione della cute e dei capelli varia a seconda del tipo di OCA. È stato osservato un aumento dell'incidenza del carcinoma cutaneo. Tutti e quattro i tipi di OCA sono caratterizzati da trasmissione au-

tosomica recessiva. I diversi tipi della malattia sono causati da almeno 4 geni (TYR, OCA2, TYRP1 e MATP). La diagnosi si basa sull'ipopigmentazione della cute e dei capelli e sui sintomi oculari caratteristici. A causa della sovrapposizione clinica delle diverse forme di OCA, è necessaria l'analisi molecolare per stabilire il difetto genetico e il sottotipo della malattia. L'analisi genetico-molecolare dei geni TYR e OCA2 è disponibile e viene indirizzata dal sospetto clinico, mentre al momento l'analisi dei TYRP1 e MATP viene eseguita solo con finalità di ricerca. La diagnosi differenziale si pone con l'albinismo oculare, la sindrome di Hermansky-Pudlak, la sindrome di Chediak-Higashi, la sindrome di Griscelli e la sindrome di Waardenburg tipo 2. L'individuazione del portatore e la diagnosi prenatale sono possibili quando siano state identificate nella famiglia le mutazioni responsabili della malattia. La riduzione dell'attività visiva e la fotofobia rendono necessario l'uso di occhiali (possibilmente bifocali), occhiali scuri o lenti fotocromatiche. È necessaria la correzione dello strabismo e del nistagmo e sono raccomandate le protezioni contro il sole. Deve essere proposto un regolare controllo della cute per la diagnosi precoce del carcinoma della pelle. Le persone affette da OCA hanno una attesa di vita, uno sviluppo, un'intelligenza e una fertilità normali. *Autori: Dott. K. Gronskov, Dott. J. Ek e Dott. K. Brøndum-Nielsen (novembre 2007). * Tratto da *Oculocutaneous albinism*. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:43.

Laboratori**Diagnosi molecolare e biochimica della malattia piastriatica del pool vuoto**

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Albinismo oculocutaneo di Rufous

Vedere: Albinismo oculocutaneo, tipo 3

Albinismo oculocutaneo di Xanthous

Vedere: Albinismo oculocutaneo, tipo 3

Albinismo oculocutaneo giallo

Vedere: Albinismo oculocutaneo, tipo 1B

Albinismo oculocutaneo platino

Vedere: Albinismo oculocutaneo, tipo 1B

Albinismo oculocutaneo rosso

Vedere: Albinismo oculocutaneo, tipo 3

Albinismo oculocutaneo sensibile alla temperatura

Vedere: Albinismo oculocutaneo, tipo 1B

Albinismo oculocutaneo, tipo 1A

ORPHA79431

MIM: 203100

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'albinismo oculocutaneo (geni OCA1, 2 e 3)**

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO

Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare dell'albinismo oculocutaneo tipo 1

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Albinismo oculocutaneo, tipo 1B

ORPHA79434

MIM: 606952

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'albinismo oculocutaneo (geni OCA1, 2 e 3)**

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO
 Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare dell'albinismo oculocutaneo tipo 1

Laboratorio Genoma, ROMA
 Dr. FIORENTINO Francesco

Albinismo oculocutaneo, tipo 2

ORPHA79432

MIM: 203200

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'albinismo oculocutaneo (geni OCA1, 2 e 3)**

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO
 Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Albinismo oculocutaneo, tipo 3

ORPHA79433

MIM: 203290

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'albinismo oculocutaneo (geni OCA1, 2 e 3)**

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO
 Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Albinismo oculocutaneo, tipo 4

ORPHA79435

MIM: 220900

Vedere: Albinismo oculocutaneo

Albinismo oculocutaneo, tipo Amish

Vedere: Albinismo oculocutaneo, tipo 1B

Albinismo oculocutaneo tirosinasi-negativo

Vedere: Albinismo oculocutaneo, tipo 1A

Albinismo oculocutaneo tirosinasi-positivo

Vedere: Albinismo oculocutaneo, tipo 2

Albinismo parziale - immunodeficienza

Vedere: Sindrome di Griscelli

Albinismo - sordità

ORPHA998

MIM: 300700

La sindrome albinismo - sordità (ADFN) è caratterizzata da sordità neurosensoriale congenita e piebaldismo, senza albinismo oculare. È stata descritta in un'ampia famiglia. La trasmissione è legata all'X. I maschi affetti presentano sordità neurosensoriale profonda e importanti anomalie della pigmentazione cutanea, mentre le femmine eterozigoti presentano un quadro di ipoacusia variabile, senza anomalie della pigmentazione. Il gene-malattia è stato mappato sul cromosoma Xq26.3-q27.1. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Alcalosi ipokaliemica - ipercalcemia

Vedere: Sindrome di Bartter

Alcaptonuria

ORPHA56

MIM: 203500

L'alcaptonuria è caratterizzata dall'accumulo di acido omogentisico (HGA) e del suo prodotto d'ossidazione, l'acido benzochinone acetico (BQA), che provoca una colorazione scura delle urine esposte all'aria, una colorazione grigiablu delle sclere degli occhi e dell'elice dell'orecchio (ocronosi) e una malattia articolare invalidante delle articolazioni assiali e periferiche (artropatia ocronotica). La prevalenza è stimata in 1-9/1.000.000. La maggior parte degli individui è asintomatica e ignara della propria condizione fino all'età adulta; tuttavia, l'aciduria omogentisica può essere già rilevata nella prima infanzia (pannolini tinti di urina scura). Dopo i 30 anni si osserva una pigmentazione anomala della cute che ricopre le cartilagini in tutti i distretti del corpo. I sintomi muscolo-scheletrici compaiono nella 3ª decade e si associano a dolore e rigidità alla schiena: le grandi articolazioni periferiche sono interessate molti anni dopo le alterazioni al rachide e spesso sono causa di artropatie allo stadio terminale che necessitano di protesizzazione. L'artropatia periferica ocronotica è di natura degenerativa, anche se in alcuni casi sono state osservate infiammazioni articolari. La mobilità articolare è ridotta. Può essere presente anchilosi. Le calcificazioni sono evidenti alla palpazione, in particolare a livello della cartilagine dell'orecchio. Possono essere presenti segni di valvulite aortica o mitralica. L'alcaptonuria è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è causata da un blocco della via catabolica della fenilalanina e della tirosina. I pazienti sono omozigoti o eterozigoti composti per le mutazioni del gene omogentisato 1,2-diossigenasi (HGD). Sono state descritte oltre 70 mutazioni puntiformi che interferiscono con la struttura esamerica complessa dell'enzima HGD. Il danno tissutale è secondario alla presenza di BQA che tende a polimerizzarsi in un pigmento melanina-simile, che ha una forte affinità per il tessuto connettivo. Questo pigmento scatena numerose reazioni di ossido-riduzione e causa la produzione di radicali liberi, causando ulteriori danni al tessuto connettivo. Sebbene non esista una prova formale, è probabile che l'accumulo di polimeri causi una risposta infiammatoria da deposito di calcio nelle articolazioni affette. L'acido omogentisico è rilevato nelle urine con la spettroscopia di massa - cromatografia in fase gassosa. Dato che molti pazienti non presentano urine scure, si raccomanda di analizzare il gene-malattia nei pazienti che mostrano un'osteoartrite sulle radiografie. La porfiria intermittente acuta (che può associarsi ad urine scure) viene esclusa dalla presenza dell'omogentisato, mentre gli esami radiologici escludono l'artrite reumatoide, l'osteoartrite e la spondilite anchilosante. I familiari dovrebbero ricorrere alla consulenza genetica. La terapia medica rallenta il processo di accumulo del pigmento, alleviando le complicanze articolari e cardiovascolari che si possono presentare in seguito. Le restrizioni dietetiche portano benefici, ma la compliance è limitata. Sono state elaborate strategie terapeutiche basate sulla modificazione della via alterata della fenilalanina-tirosina (ad esempio il nitisone). Tuttavia, devono ancora essere stabilite l'efficacia a lungo termine e la sicurezza del farmaco. Altri possibili approcci mirano ad analizzare gli effetti delle biomolecole antiossidanti nella prevenzione della conversione dell'HGA in materiale polimerico depositato nei tessuti cartilaginei (ad esempio la N-acetilcisteina). Tuttavia, i tentativi precedenti, a base di vitamina C, sono stati insoddisfacenti. Le persone più anziane beneficiano della rimozione dei dischi lombari mediante fusione. Può essere necessaria la protesizzazione dell'anca o del ginocchio. Le aspettative di vita non sono significativamente ridotte, ma si osserva un declino funzionale progressivo associato alla perdita di mobilità. *Autore: Prof. B. Porfirio (gennaio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'alcaptonuria

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica dell'alcaptonuria

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dell'alcaptonuria

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'alcaptonuria

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi molecolare dell'alcaptonuria

Università degli Studi di Firenze, FIRENZE
Pr. PORFIRIO Berardino

Diagnosi biochimica dell'alcaptonuria

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica dell'alcaptonuria (acidi organici urinari, dosaggio aminoacidi plasmatici)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare dell'alcaptonuria (gene HGD)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare dell'alcaptonuria

IRCCS Istituto Dermatologico San Gallicano, ROMA
Dr. AURIZI Caterina, Dr. BIOLCATI Gianfranco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Alfa-mannosidosi

ORPHA61

MIM: 248500

L'alfa-mannosidosi è una malattia ereditaria da deposito lisosomiale caratterizzata da immunodeficienza, anomalie facciali e scheletriche, deficit uditivo e cognitivo. Si presenta in circa 1 ogni 500.000 neonati. I neonati affetti spesso sembrano normali alla nascita, ma la loro condizione peggiora progressivamente. Tuttavia, alcuni bambini nascono con caviglie in posizione equina o sviluppano un'idrocefalia nel 1° anno di vita. I segni principali sono l'immunodeficienza (che si manifesta con infezioni ricorrenti, specialmente nella 1° decade di vita), le anomalie scheletriche (disostosi multipla che varia da leggera a moderata, scoliosi e deformazione dello sterno), la sordità neurosensoriale (da moderata a grave), il deficit graduale delle funzioni mentali e del linguaggio e, spesso, episodi di psicosi. I disturbi motori correlati comprendono la debolezza muscolare, le anomalie articolari e l'atassia. I dismorfismi facciali sono caratterizzati da testa grande con fronte prominente, sopracciglia arrotondate, sella nasale piatta, macroglossia, denti distanziati e prognatismo. È comune un lieve strabismo. È significativa la variabilità clinica che rappresenta un continuum della gravità. La malattia è dovuta al deficit di alfa-man-

nosidasi lisosomiale. L'alfa-mannosidosi è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene MAN2B1, localizzato sul cromosoma 19 (19 p13.2-q12). La diagnosi si effettua con la misurazione dell'attività dell'alfa-mannosidasi acida nei leucociti o in altre cellule nucleate e può essere confermata dai test genetici. È indicativo, ma non diagnostico, l'aumento della secrezione urinaria di oligosaccaridi ricchi in mannosio. Le principali diagnosi differenziali si pongono con le altre malattie da deposito lisosomiale, come le varie forme di mucopolisaccaridosi (si vedano questi termini). Dovrebbe essere prevista la consulenza genetica per spiegare la natura della malattia e per individuare i portatori. È possibile la diagnosi neonatale, basata sia su metodi biochimici che genetici. La presa in carico deve essere proattiva per prevenire le complicazioni e trattare i sintomi. Le infezioni devono essere trattate frequentemente. Spesso si ricorre a un trattamento di tipo otolaringoiatrico per rimuovere il versamento dell'orecchio medio ed è richiesto frequentemente l'uso di protesi acustiche. È necessario un intervento educativo precoce per sviluppare le capacità sociali ed è importante la fisioterapia per migliorare le funzioni somatiche. Può essere necessario un intervento di chirurgia ortopedica. La prognosi a lungo termine è poco buona. È stata riscontrata una lenta ed insidiosa progressione delle funzioni neuromuscolari e dello scheletro su diverse decadi, che rendono molti pazienti dipendenti dalla sedia a rotelle. Nessun paziente riesce a essere completamente autonomo. Tuttavia, molti pazienti sopravvivono oltre i 50 anni di vita. *Autori: Dott. D. Malm e Dott. O. Nilssen (luglio 2008)*. Tratto da Alpha-mannosidosis. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:20.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle mannosidasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Pr. BERTINI Enrico

Diagnosi biochimica dell'alfa-mannosidosi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica delle mannosidasi alfa e beta

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi molecolare dell'alfa-mannosidasi

Università degli Studi di Perugia, PERUGIA
Pr. BECCARI Tommaso

Diagnosi biochimica delle mannosidasi alfa e beta

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica delle mannosidasi alfa e beta

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Alfa-sarcoglicanopatia

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2D

Alfa talassemia

ORPHA846

MIM: 141800

L'alfa talassemia è caratterizzata da un difetto di sintesi dell'alfa globina che causa 3 quadri clinici di gravità variabile: l'alfa talassemia (+) e il tratto alfa talassemico, l'emoglobinopatia H (HbH) e l'idrope fetale di Bart. Le analisi epidemiologiche rivelano che la prevalenza varia considerevolmente a seconda della regione geografica, oscillando da 1/1.000.000 nei Paesi settentrionali a 1/10.000 nei Paesi meridionali. I tratti alfa talassemici e alfa talassemici (+) (in cui uno o due dei quattro alleli della globina sono mutati) comportano dei deficit parziali della sintesi della globina e si manifestano con ipocromia o microcitosi, sintomi simili a quelli del deficit di ferro senza nessuna alterazione significativa di A2 e dei livelli di emoglobina (Hb) F. L'HbH (dovuta all'inattività o all'assenza di 3 alleli della globina) è caratterizzata dalla presenza di una frazione di Hb instabile, nota come HbH (beta 4), che dà il nome alla malattia. Dal punto di vista clinico, l'HbH si manifesta con un'anemia emolitica cronica e con reticolocitosi, gravemente ipocromica, con corpi di Heinz che possono provocare complicazioni comuni a tutte le forme di emolisi congenita. La malattia compare a partire dalla vita fetale. L'idrope fetale di Bart (4 alleli inattivi o assenti) causa la morte in utero tra il 5° mese di gravidanza e la nascita, in associazione a anasarca anemico, livelli di Hb di Bart (gamma 4) oltre l'80% e una significativa morbidità materna. La trasmissione è autosomica recessiva. I geni che codificano per l'emoglobina alfa 1 e alfa 2 (HBA1 e HBA2) sono localizzati in una configurazione tandem sul cromosoma 16p13.3-pter. La PCR permette una diagnosi rapida per i pazienti affetti dalle forme più comuni della malattia (delezioni variabili a seconda dell'origine etnica). Tuttavia, l'identificazione delle mutazioni puntiformi meno frequenti può richiedere il sequenziamento di 2 geni. La diagnosi differenziale si pone con i difetti della sintesi dell'eme e il deficit di ferro. Sono raccomandate la consulenza genetica e la caratterizzazione del difetto genetico a causa del rischio di contrarre l'idrope fetale di Bart. La diagnosi prenatale è disponibile per le famiglie con il rischio di idrope fetale di Bart. L'anemia grave può causare anomalie viscerali e i pazienti affetti dalla malattia HbH possono necessitare di trasfusioni di sangue. In alcuni casi può rendersi necessaria la splenectomia. Devono essere evitati i trattamenti con agenti a base di ferro e alcuni farmaci antimalarici. *Autore: Prof. F. Galacteros (agosto 2007)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica e molecolare delle emoglobinopatie**

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio, CATANZARO

Dr. CON SARINO Caterina, Dr. GALATI Maria Concetta

Diagnosi molecolare della talassemia alfa, beta, delta e delle emoglobinopatie

Istituto di Genetica e Biofisica "Adriano Buzzati Traverso" - CNR, NAPOLI

Dr. CARESTIA Clementina, Dr. LACERRA Giuseppina

Diagnosi molecolare delle talassemie alfa, beta e delta

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI

Dr. PAGANO Leonilde, Dr. PROSSOMARITI Luciano

Diagnosi molecolare delle anemie emolitiche congenite (alfa e beta talassemia) (geni HBA e HBB)

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI

Dr. PEPE Nicola, Pr. POLISTINA Maria Teresa

Diagnosi molecolare delle emoglobinopatie e delle talassemie (geni HBA1, HBA2, HBB)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare dell'alfa talassemia

(geni HBA1 e HBA2)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare della talassemia e delle emoglobinopatie

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare della talassemia alfa, beta, gamma e delta

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Pr. GALANELLO Renzo

Diagnosi molecolare delle talassemie

(geni alfa e beta globinico)

A.O.U. Policlinico "G. Martino", MESSINA

Dr. DI BELLA Chiara, Dr. RIGOLI Luciana, Pr. SALPIETRO Carmelo

Diagnosi molecolare dell'alfa e beta talassemia

(gene della beta talassemia, HBB)

Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie" - Azienda Sanitaria di Matera (ASM), MATERA

Dr. CASCONI Agostino, Dr. DELL'EDERA Domenico

Diagnosi molecolare delle talassemie

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dell'alfa e beta talassemia

(alfa globina, beta globina, delta globina, gamma globina)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare dell'alfa talassemia

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA

Pr. BARLATI Sergio, Dr. MARCHINA Eleonora

Diagnosi molecolare dell'alfa talassemia

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi molecolare delle talassemie, alfa e beta

(geni HBA e HBB)

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare delle talassemie, alfa e beta

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)

Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Diagnosi molecolare delle talassemie, alfa e beta

(alfa, beta globine)

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. ANGIUS Antonella, Pr. FURBETTA Mario

Diagnosi molecolare dell'alfa talassemia

(geni HBA1 e HBA2)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

Fondazione "Leonardo Giambone" per la Guarigione dalla Talassemia

ALT-FE - Associazione Lotta alla Talassemia di Ferrara

Associazione Emofili e Talassemici "Vincenzo Russo Serdoz"

Associazione per la Ricerca "Piera Cutino" - ONLUS

AVLT - Associazione Veneta per la Lotta alla Talassemia

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

ABE - Associazione Bambino Emopatico Caltanissetta

ATDL - Associazione Talassemici Drepanocitici Lombardi

Alfa talassemia - ritardo mentale

ORPHA98791

MIM: 141750

Laboratori**Diagnosi molecolare della talassemia alfa legata all'X con ritardo mentale (gene ATRX)**

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare dell'alfa talassemia con ritardo mentale (gene ATRX)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Diagnosi citogenetica e molecolare dell'alfa talassemia con ritardo mentale legata all'X

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi di citogenetica molecolare dell'alfa talassemia con ritardo mentale

Università degli Studi di Pavia, PAVIA

Pr. ZUFFARDI Orsetta

Alfa talassemia - ritardo mentale legato all'X

ORPHA847

MIM: 301040

La sindrome alfa talassemia - ritardo mentale legato all'X è caratterizzata, nei maschi, da grave ritardo dello sviluppo, dismorfismi facciali, anomalie dei genitali e alfa talassemia. Di solito, le femmine eterozigoti sono normali, sia sul piano fisico che su quello intellettivo. Sono stati descritti 168 casi. Di regola, il linguaggio è estremamente limitato. In circa un terzo dei casi, sono presenti crisi epilettiche. La maggior parte dei pazienti si affeziona alle persone che si prendono cura di loro, mentre alcuni hanno un comportamento autistico. I pazienti presentano ipotonia facciale e bocca caratteristica. Le anomalie dei genitali, presenti nell'80% dei casi, comprendono il criptorchidismo e/o i genitali ambigui. L'alfa talassemia non è sempre presente. La malattia si trasmette con modalità recessiva legata all'X, ed è dovuta a mutazioni nel gene ATRX, che codifica per una proteina (ATRX), espressa ubiquitariamente. Le mutazioni causano alterazioni nella metilazione del DNA sui loci eterocromatici, ma non è chiaro se ciò sia responsabile del fenotipo clinico. La diagnosi si basa sul riscontro di alfa talassemia, sull'identificazione delle mutazioni in ATRX, sugli studi della proteina ATRX e dell'inattivazione dell'X. La consulenza genetica è raccomandata ai familiari dei pazienti. La presa in carico è multidisciplinare: nei bambini è importante monitorare il reflusso gastroesofageo, che può essere causa di morte. Alcuni pazienti godono di buona salute all'età di 30 o 40 anni. *Autore: Dott. R. Gibbons (maggio 2006)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della talassemia alfa legata all'X con ritardo mentale (gene ATRX)**

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare dell'alfa talassemia - ritardo mentale (gene ATRX)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Diagnosi molecolare dell'alfa talassemia legata all'X

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. ROSSI Simona, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi citogenetica e molecolare dell'alfa talassemia - ritardo mentale legato all'X

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi di citogenetica molecolare dell'alfa talassemia - ritardo mentale

Università degli Studi di Pavia, PAVIA

Pr. ZUFFARDI Orsetta

Associazioni

Fondazione "Leonardo Giambone" per la Guarigione dalla Talassemia

ABE - Associazione Bambino Emopatico Caltanissetta

ATDL - Associazione Talassemici Drepanocitici Lombardi

Alopecia - anosmia - sordità - ipogonadismo

Vedere: Sindrome di Johnson-McMillin

Alopecia areata totale

ORPHA700

MIM: 300042

L'alopecia areata totale è una variante dell'alopecia, estesa a tutto il cuoio capelluto, che si presenta in forma completa (alopecia areata totale) o quasi completa. La prognosi delle alopecie areate è meno favorevole rispetto a quella delle alopecie a placche. Le ricrescite spontanee o in corso di trattamento sono meno frequenti e più tardive. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Associazioni

ANMAA - Associazione Nazionale Mediterranea Alopecia Areata

Associazione Sostegno Alopecia Areata - ONLUS

ANAA - Associazione Nazionale Alopecia Areata

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Alopecia areata universale

ORPHA701

MIM: 203655

L'alopecia areata universale è una variante dell'alopecia, estesa a tutto il cuoio capelluto e a tutte le zone pilifere del corpo. La prognosi delle alopecie universali, analogamente a quella delle alopecie totali, è meno favorevole rispetto a quella delle alopecie a placche. Le ricrescite spontanee, o in corso di trattamento, sono meno frequenti e più tardive. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Associazioni

ANMAA - Associazione Nazionale Mediterranea Alopecia Areata

Associazione Sostegno Alopecia Areata - ONLUS

ANAA - Associazione Nazionale Alopecia Areata

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Alopecia circoscritta - polidattilia

ORPHA1003

MIM: 181250

Questa sindrome è caratterizzata da difetti congeniti del cuoio capelluto e polidattilia postassiale tipo A. Si tratta di una condizione estremamente rara con meno di cinque casi noti. Si trasmette come carattere autosomico recessivo. Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Alopecia - contratture - nanismo - ritardo mentale

ORPHA1005

MIM: 203550

La sindrome alopecia - contratture - nanismo - ritardo mentale è caratterizzata dall'associazione tra alopecia/capelli radi, grave ritardo della crescita a esordio prenatale, contratture articolari multiple (a livello dei gomiti, delle dita e delle ginocchia) con fusioni ossee, microcefalia e ritardo mentale. La sindrome è stata descritta in 5 pazienti, 2 dei quali erano fratelli; un altro era figlio di cugini di primo grado. La displasia ectodermica può manifestarsi anche con ittiosi, ipoidrosi o ipolacrimazione. Le anomalie scheletriche possono comprendere cifoscoliosi toracica, dislocazione delle anche, dita corte, in particolare per accorciamento delle falangi intermedie, e sindattilia cutanea. Altri segni clinici incostanti sono la prominenzza del naso, l'aumento della distanza intercantale, la turricefalia, le orecchie grandi e flaccide, le carie dentali con displasia dello smalto, la celiachia, il criptorchidismo, l'ernia inguinale. In un paziente sono stati osservati fotofobia

è atrofia ottica. Inoltre, sono state descritte alterazioni immunitarie: infezioni respiratorie ricorrenti in un paziente e tiroidite autoimmune giovanile in un altro. Probabilmente, l'eredità è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Alopecia - epilessia - piorea - ritardo mentale

ORPHA1008

MIM: 104130

È stata descritta in 12 persone (6 femmine e 6 maschi), appartenenti a 6 fratri, su 4 generazioni. È caratterizzata dall'associazione tra alopecia completa, ritardo mentale, epilessia con ritardo psicomotorio e piorea (parodontite). In tutte le persone affette mancavano i capelli, le sopracciglia, le ciglia, i peli ascellari e quelli pubici. Il ritardo mentale è stato riscontrato in 8 pazienti e l'epilessia con ritardo psicomotorio in 7. L'epilessia con ritardo psicomotorio è un'alterazione parossistica della coscienza e del comportamento, con amnesia per uno specifico episodio; le convulsioni possono assumere la caratteristica di assenze false, che differiscono da quelle del piccolo male per la loro durata (1 o 2 minuti) e per la presenza di automatismi verbali o gestuali. In tutti i pazienti è stata osservata piorea. Non è stata notata nessuna anomalia delle unghie o della cute (a parte l'assenza dei peli). È probabile la trasmissione autosomica dominante a penetranza quasi completa. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Alopecia - ipercheratosi palmoplantare

ORPHA1010

MIM: 104100

È stata descritta una sola famiglia con molti membri affetti da alopecia, ipercheratosi palmoplantare e lievi alterazioni distrofiche delle unghie. La famiglia è compatibile con un quadro di eredità autosomica dominante. *Autore: Dott. E. Robert Gnsansia (dicembre 2004)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Alopecia - ipogonadismo - sindrome extrapiramidale

ORPHA1011

L'alopecia - ipogonadismo - sindrome extrapiramidale è caratterizzata dall'associazione tra alterazioni progressive dei movimenti extrapiramidali, alopecia ingravescente e ipogonadismo primitivo. È stata descritta in una sola famiglia nella quale erano affetti un fratello e una sorella, nati da cugini di primo grado non affetti. Uno degli altri 9 figli della coppia, che presentava una grave artrogriposi, è morto subito dopo la nascita. Nel maschio affetto, i primi sintomi, compreso il deficit progressivo dell'apprendimento, le difficoltà nel linguaggio e i disturbi del movimento, sono comparsi intorno ai 12 anni. La forza muscolare e il controllo dei movimenti della mano erano inadeguati e rendevano difficoltosi i movimenti fini, come quelli finalizzati alla scrittura. A 17 anni mostrava un ritardo nello sviluppo puberale, assenza dei caratteri sessuali secondari, distonia del braccio sinistro e disartria. Un'alopecia progressiva si è manifestata attorno ai 20 anni. A 47 anni, il paziente non era più in grado di deambulare, né di emettere suoni e presentava difficoltà nel bere e nel mangiare. I suoi movimenti incontrollati erano distonici e coreoatetosi, in particolare quelli degli arti superiori. Nella sorella, le difficoltà di apprendimento sono iniziate durante la scuola primaria e hanno richiesto la presenza di un insegnante di sostegno. I disturbi della deambulazione sono comparsi a 14 anni, in particolare a livello della gamba destra, seguiti da disartria lentamente evolutiva e alo-

pecia. All'età di 20 anni, la ragazza è stata costretta alla sedia a rotelle; presentava amenorrea primaria e assenza dei caratteri sessuali secondari. I 2 fratelli mostravano caratteristiche facciali simili. Verosimilmente l'eredità è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Alopecia - ritardo mentale - ipogonadismo

ORPHA1014

MIM: 601217

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra alopecia totale (presente alla nascita), lieve ritardo mentale e ipogonadismo ipergonadotropo. È stata descritta in 2 fratelli nati da genitori non consanguinei di origine caucasica. In entrambi i casi l'EEG era normale. Il modello di trasmissione più probabile è quello autosomico recessivo, anche se non può essere esclusa la trasmissione recessiva legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Alveolite allergica estrinseca

ORPHA31740

MIM: 145300

L'alveolite allergica estrinseca (AAE) è una malattia polmonare con sintomi di dispnea e tosse, che origina dall'inhalazione di un antigene, al quale il soggetto è stato precedentemente sensibilizzato. L'incidenza di questa malattia non è nota. Uno studio di popolazione ha stimato che l'incidenza annuale delle malattie polmonari interstiziali sia di 30/100.000 e che l'AAE rappresenti meno del 2% di questi casi. La diagnosi dell'AAE può essere posta o esclusa con sicurezza nelle aree rispettivamente a elevata o bassa prevalenza, utilizzando semplici criteri diagnostici. La radiografia toracica può essere normale nella AAE attiva; la tomografia computerizzata ad alta risoluzione è una metodica sensibile, ma non specifica, per la diagnosi dell'AAE. L'uso dei principali test di funzionalità polmonare consente di identificare le anomalie fisiologiche e il danno associato. Nonostante l'esistenza di falsi positivi e falsi negativi, il dosaggio degli anticorpi IgG specifici per l'antigene è utile nella diagnosi dell'AAE. Il lavaggio bronco-alveolare ha un ruolo importante nella diagnosi dei pazienti con sospetto di AAE. La presenza di un numero normale di linfociti esclude la diagnosi, ma non la presenza di una malattia residua. La biopsia polmonare dovrebbe essere riservata ai rari casi che mostrano una presentazione clinica atipica o per verificare la diagnosi clinica, nel caso in cui il decorso o la risposta alla terapia non siano normali. Trattandosi di una reazione immune nel polmone, il trattamento più ovvio è quello di evitare il contatto con l'antigene pericoloso. I corticosteroidi per via sistemica rappresentano l'unico trattamento farmacologico affidabile, anche se non modificano l'evoluzione a lungo termine. Gli steroidi per inalazione non vengono di solito utilizzati. Il trattamento della malattia cronica o residua è sintomatico. *Autori: Dott. Y. Lacasse e Dott. Y. Cormier (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

AMAN

Vedere: Neuropatia assonale motoria acuta

Amartoblastoma ipotalamico - polidattilia

Vedere: Sindrome di Pallister-Hall

Amartomatosi cistica polmone-rene ORPHA2111

L'associazione tra malformazioni cistiche non maligne dei polmoni e dei reni è stata osservata in meno di 5 pazienti; si ritiene sia dovuta a un'anomalia della morfogenesi dei reni e dei polmoni. I pazienti durante l'infanzia presentano masse addominali e ipertensione. L'ecografia e la risonanza magnetica evidenziano cisti bilaterali renali multiple, associate a cisti amartomatose del polmone; un paziente presentava un nefroma cellulare mesoblastico localizzato; un altro paziente mostrava una marcata nefromegalia iperplastica con displasia midollare in associazione a cisti amartomatose bilaterali dei polmoni. Durante la 5ª settimana di gravidanza, l'abbozzo dell'uretere invade il mesoderma non segmentato, che diventa il sistema metanefritico e l'abbozzo del polmone invade il mesoderma splanchnico che fornisce lo stimolo per la sua crescita. È stato suggerito che l'amartoma congenito del rene o del polmone rappresenti una neoplasia prenatale che coinvolge i processi di sviluppo di questi 2 organi. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Amartomi multipli

Vedere: Sindrome di Cowden

Amaurosi congenita di Leber ORPHA65

MIM: 146690

L'amaurosi congenita di Leber (LCA) è una distrofia retinica e/o displasia a esordio prenatale. Si ritiene che circa il 10-20% dei bambini ciechi soffra di LCA, dato che la rende una delle cause più frequenti di cecità nell'infanzia. Si pensa che sia responsabile del 5% delle malattie retiniche ereditarie. I bambini affetti hanno difficoltà a mantenere lo sguardo fisso e a stare attenti, a causa della bassa o assente sensibilità della retina agli stimoli visivi. L'elettroretinografia dimostra una funzione retinica molto ridotta o assente. L'esame del fondo dell'occhio, nei primi mesi di vita, è spesso normale, ma in seguito si manifesta atrofia coriorretinica con migrazione intraretinica di pigmento. In alcuni pazienti è presente una lesione rilevata della macula. I pazienti presentano nistagmo e si strofinano frequentemente gli occhi. La LCA viene trasmessa come carattere autosomico recessivo nella maggior parte dei pazienti; solo in rari casi è stata riportata un'eredità autosomica dominante. La LCA è geneticamente eterogenea e al momento sono state identificate mutazioni in 6 geni-malattia: AIPL1, CRB1, CRX, GUCY2D, RPE65 e RPGRIP1. Sono concatenati alla malattia almeno altri 3 loci. Anche se la terapia non è al momento disponibile, in un modello canino sono stati ottenuti risultati incoraggianti con la terapia genica. *Autore: Dott. B. Leroy (novembre 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'amaurosi congenita di Leber (mediante tecnologia microarray Apex) (geni RPE65, GUCY2D, RDH12, AIPL1, CRX, CRB1, RPGRIP1, LRAT, MERTK, CEP290, TULP1, LCA5)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Associazioni

IALCA - Associazione Italiana Amaurosi Congenita di Leber - ONLUS

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Amaurosi - ipertricosi ORPHA1021

MIM: 204110

L'amaurosi - ipertricosi è caratterizzata da distrofia retinica grave, con deficit visivo e fotofobia profonda, in assenza di

cecità notturna. L'esame dell'occhio evidenzia amaurosi congenita da danno dei coni e dei bastoncelli. Sono stati osservati anche tricomegalia, sopracciglia folte e sinofria, ipertricosi sul viso e sul corpo. La sindrome è stata descritta in 2 cuquine, figlie di genitori consanguinei. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Amebiasi da Entamoeba histolytica ORPHA67

L'amebiasi è una parassitosi cosmopolita, provocata da un protozoo, Entamoeba histolytica, la sola ameba patogena per l'uomo. È correlata ad una scarsa igiene ed è più frequente nelle zone tropicali e nelle regioni in via di sviluppo. I portatori possono essere asintomatici. Le caratteristiche cliniche della amebiasi intestinale sono simili a quelle provocate dalla disenteria (forti dolori addominali, contrazioni dolorose a livello dello sfintere anale, sangue e muco nelle feci), ma in assenza di febbre. Le forme viscerali, per lo più localizzate a livello del fegato, costituiscono vere e proprie emergenze mediche. Le caratteristiche cliniche corrispondono a quelle di un ascesso profondo, con febbre e dolori. Il trattamento si basa sempre sul metronidazolo. *Autore: Dott. L. Paris (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Amelia autosomica recessiva ORPHA1027

MIM: 104400

L'amelia autosomica recessiva è caratterizzata dall'assenza degli arti superiori e dal grave iposviluppo di quelli inferiori. Sono stati descritti anche alcuni dimorfismi facciali, ad esempio l'infossamento della radice del naso, le narici anteverse, la presenza di pieghe interorbitali, la prominenza delle guance e la micrognazia. È stata osservata in 3 feti concepiti da genitori non consanguinei. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Amelogenesi imperfetta ORPHA88661

L'amelogenesi imperfetta (AI) è una malattia dello sviluppo che colpisce sia la struttura che l'aspetto dello smalto di tutti o quasi tutti i denti e che si può associare ad altre alterazioni biochimiche o morfologiche in altre parti del corpo. La prevalenza varia tra 1/700 e 1/14.000, a seconda delle popolazioni. Lo smalto può essere ipoplasico e/o ipomineralizzato e i denti colpiti sono sensibili e possono scolorirsi o persino frantumarsi. L'AI è una patologia isolata o può associarsi ad altre anomalie sindromiche. Può essere sporadica o trasmessa con modalità autosomica dominante, autosomica recessiva o legata al sesso. Nelle famiglie affette dalla forma legata all'X, è stato dimostrato che la malattia origina da una mutazione nel gene dell'amelogenina, AMELX. Il gene dell'enamelin, ENAM, è implicato nella patogenesi delle forme dominanti. L'AI autosomica recessiva è stata osservata in famiglie consanguinee. La diagnosi si basa sui precedenti familiari, sulla ricostruzione dell'albero genealogico e su indagini cliniche mirate. Al momento la diagnosi genetica è utile solo come strumento di ricerca. La malattia comporta problemi sociali e funzionali e provoca disagio. Può essere trattata efficacemente con un intervento precoce, preventivo o restaurativo, e un regolare trattamento durante l'infanzia o l'età adulta. Durante la prima infanzia, la dentizione primaria può essere protetta con strisce metalliche preformate posizionate sui denti posteriori. Il trattamento a lungo termine si basa sull'uso delle strisce metalliche e, più recentemente, di restauri adesivi in

plastica. *Autori: Dott. P.J.M. Crawford, Dott. M. Alfred e Dott. A. Bloch-Zupan (aprile 2007)*. Tratto da *Amelogenesis imperfecta*. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:17.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Amiloidosi

ORPHA69

Le amiloidosi rappresentano un grande gruppo di malattie, caratterizzate dalla presenza di depositi proteici insolubili nei tessuti. La diagnosi si basa sul quadro istologico. Le amiloidosi sono classificate in base ai segni clinici e alle caratteristiche biochimiche della proteina amiloidotica coinvolta. La maggior parte delle amiloidosi sono multisistemiche, "generalizzate" o "diffuse". Gli organi maggiormente colpiti sono i reni, il cuore, l'apparato gastrointestinale, il fegato, la cute, i nervi periferici e gli occhi, ma può essere coinvolto qualsiasi organo. Il decorso è in genere grave, dato che gli organi affetti vengono distrutti. Sono state descritte alcune forme di amiloidosi focale localizzata. Le forme più frequenti sono l'amiloidosi AL (immunoglobuline), AA (infiammatoria), e ATTR (accumulo di transtiretina). Il trattamento è sintomatico, quando la malattia comporta l'insufficienza renale irreversibile (dialisi o trapianto). Nella amiloidosi AL si tenta di diminuire i livelli di immunoglobuline monoclonali con la chemioterapia. Nei soggetti affetti da amiloidosi AA dovrebbe essere trattata soprattutto la condizione infiammatoria di base. Infine, per quel che riguarda l'amiloidosi da depositi di transtiretina, che sono prodotti nel fegato, è stato recentemente ipotizzato che il trapianto di fegato blocchi la produzione di tale proteina responsabile della malattia. Sono necessari ulteriori studi prima di impiegare le nuove terapie anti-infiammatorie (anti-TNF, anti-IL1). Nel caso delle forme più gravi, in particolare le neuropatie amiloidotiche di tipo Portoghese, è possibile la diagnosi prenatale. *Autore: Dott. G. Grateau (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'amiloidosi (geni TTR, APOA1, fibrinogeno, lisozima, gelsolina, APOA2)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. MERLINI Giampaolo, Dr. OBICI Laura

Diagnosi molecolare dell'amiloidosi

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO
Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi molecolare dell'amiloidosi (gene TTR)

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)
Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi molecolare dell'amiloidosi (geni TTR e APOA1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Amiloidosi cardiaca da TTR

Vedere: Cardiomiopatia amiloide familiare da transtiretina

Amiloidosi epatica colestatica

Vedere: Amiloidosi epatica con colestasi intraepatica

Amiloidosi epatica con colestasi intraepatica

ORPHA102069

L'amiloidosi epatica con colestasi intraepatica è una forma di amiloidosi epatica primitiva, caratterizzata da depositi epatici massivi di amiloide e grave colestasi intraepatica, che simulano l'ostruzione del dotto biliare. La malattia è molto rara ed è stata descritta in meno di 50 pazienti. Si stima che ne sia affetto circa il 5% dei pazienti con amiloidosi epatica. I principali segni clinici comprendono l'epatomegalia (di solito marcata; presente nel 92% dei casi), l'ascite (56% dei casi), l'ittero colestatico, l'aumento dei valori di fosfatasi alcalina e di proteina C-reattiva

nel siero con transaminasi normali. La letargia, i dolori addominali, la nausea cronica e la perdita di peso possono precedere di mesi la comparsa dell'ittero. L'iperbilirubinemia è rara e si associa a una prognosi non favorevole. Può insorgere ipertensione portale. L'istologia epatica dimostra significativi depositi parenchimali, vascolari, intraportali e periportali di amiloide, che sono responsabili di grave colestasi e di atrofia degli epatociti. La malattia tende a peggiorare rapidamente. L'eziologia dell'amiloidosi primitiva è legata all'anomalia nella produzione di anticorpi da parte delle plasmacellule. La diagnosi viene posta con la biopsia epatica, l'istologia e l'immunoistochimica. Devono essere escluse la colestasi extraepatica, il tumore maligno del fegato, l'origine metabolica, alcolica, farmacologica e virale del danno epatico, le malattie del tessuto connettivo e l'epatopatia correlata al mieloma. Al momento non è disponibile un trattamento specifico. I pazienti sopravvivono se, utilizzando i diversi trattamenti, riescono a superare i 3 o 4 mesi successivi alla comparsa dell'ittero. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Amiloidosi primitiva

ORPHA85443

MIM: 254500

Associazioni

AAMI - Associazione Amiloidosi Italiana

Amilopectinosi

Vedere: Glicogenosi, tipo 4

Aminoaciduria bibasica, tipo 1

ORPHA1032

MIM: 222690

L'aminoaciduria bibasica tipo 1 è caratterizzata da un aumento della clearance renale di lisina, ornitina e arginina e da una concentrazione normale di cistina. Gli eterozigoti sono sintomatici, ma gli omozigoti sono affetti da ritardo mentale. Sono stati descritti 25 eterozigoti e un omozigote. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle aminoacidopatie

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica dell'aminoaciduria bibasica tipo 1

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dell'aminoaciduria bibasica tipo 1 e 2

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'aminoaciduria bibasica tipo 1

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliiana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Aminoaciduria bibasica, tipo 2

Vedere: Intolleranza alle proteine con lisinuria

Aminoaciduria, tipo Hartnup

Vedere: Sindrome di Hartnup

Amiopia congenita

Vedere: Artrogriposi multipla congenita

Amiotrofia bulbospinale legata all'X

Vedere: Malattia di Kennedy

Amiotrofia neurogena della spalla

Vedere: Sindrome di Parsonage-Turner

Amiotrofia neurologica ereditaria

ORPHA178498

MIM: 162100

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'amiotrofia neurologica ereditaria (gene SEPT9)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA
Dr. CEREDA Cristina

AMSAN

Vedere: Neuropatia assonale sensitivo-motoria acuta

Anadisplasia metafisaria

ORPHA1040

MIM: 602111

L'anadisplasia metafisaria è una forma regressiva di displasia metafisaria a esordio precoce. Si tratta di una malattia molto rara. Sono stati descritti meno di 20 casi. I segni clinici sono evidenti già nei primi mesi di vita e comprendono una statura leggermente bassa e un lieve varismo delle gambe; quelli radiologici consistono in irregolarità delle metafisi distali delle ossa lunghe (in particolare nell'articolazione dell'anca e del ginocchio) e un orientamento verticale delle metafisi prossimali del femore, con ipoplasia dei colli. La malattia sembra geneticamente eterogenea, a trasmissione recessiva legata all'X o autosomica dominante. La prognosi è buona: le irregolarità metafisarie regrediscono prima dei 3 anni di vita. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Analbuminemia congenita

ORPHA86816

MIM: 103600

L'albuminemia congenita (CAA) è caratterizzata dall'assenza o dalla riduzione significativa dell'albumina circolante nel siero (HSA). È stata stimata una prevalenza in circa 1/1.000.000, con meno di 50 casi descritti. La malattia non presenta una particolare predilezione geografica, etnica o di genere. Nella maggior parte dei casi, la CAA viene diagnosticata nell'età adulta. Sebbene l'albumina sia la proteina plasmatica più abbondante e abbia diverse funzioni, i pazienti affetti da CAA presentano solo pochi segni e anomalie biochimiche minori: affaticamento, ipotensione, edemi, aumento della concentrazione di diverse proteine plasmatiche e allungamento dell'emivita dell'albumina. L'HSA è assente o presente in concentrazioni molto basse (<1 g/L), nonostante la funzione epatica sia normale e non vengano osservate condizioni responsabili di una significativa perdita di proteine. La relativa gravità dei segni clinici è dovuta all'aumento compensatorio nella biosintesi epatica di altre proteine plasmatiche, in particolare l'aumento della globulina sierica. Tuttavia, i pazienti affetti da CAA possono sviluppare lipodistrofia e ipercolesterolemia, causa potenziale di aterosclerosi precoce e di accidenti cardiovascolari. In casi rari, la CAA può essere

complicata da ipercoagulabilità, osteoporosi e infezioni delle vie respiratorie. La malattia sembra essere più grave nel feto o nell'immediato periodo postnatale, in quanto sono stati osservati ritardo della crescita prenatale e morte endouterina. La CAA viene trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è stata osservata consanguineità in tutti i casi noti per i quali erano disponibili i dati genealogici. La malattia è dovuta alle mutazioni omozigote o eterozigote composte del gene che codifica per HSA (ALB; 4q13.3). Finora sono state identificate più di 10 mutazioni patogenetiche. La mutazione Kayseri (una delezione AT omozigote dei nucleotidi c.228-229, corrispondente alle basi 91-92 dell'esone 3) sembra essere la causa più comune di analbuminemia. La diagnosi si basa sulle analisi ematiche (dosaggio immunologico dell'albumina e elettroforesi delle proteine sieriche). Le analisi del DNA tendono a identificare la mutazione correlata alla malattia. La diagnosi differenziale si pone con varie malattie associate a una riduzione di HSA (glomerulonefrite, nefrosi, ascite, lupus eritematoso sistemico, linfangectasia intestinale e enteropatie disperdenti proteine; si vedano questi termini). La CAA è una condizione relativamente benigna e tollerata. La presa in carico mira alla profilassi e al trattamento delle eventuali complicazioni cardiovascolari correlate all'ipercolesterolemia e all'aterosclerosi. I farmaci che legano la frazione proteica plasmatica dell'albumina devono essere usati con cautela nei pazienti affetti da CAA. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi di biologia molecolare dell'albuminemia congenita

Università degli Studi di Pavia, PAVIA
Pr. GALLIANO Monica, Pr. MINCHIOTTI Lorenzo

Anchiloblefaron - anomalie ectodermiche - labiopalatoschisi

ORPHA1071

MIM: 106260

Sono stati descritti circa 15 casi in 8 famiglie che presentano una rara malattia caratterizzata da displasia ectodermica congenita con capelli crespi e radi, unghie distrofiche, lieve ipoidrosi, infezioni del cuoio capelluto, anchiloblefaron filiforme adnatum (margini accostati delle palpebre collegati da fili anomali di tessuto), ipodonzia (agenesia dei denti), ipoplasia mascellare e labiopalatoschisi. In un caso sono state anche osservate aderenze congenite tra la gengiva superiore e inferiore (sinechia alveolare). La maggior parte delle famiglie descritte conferma una trasmissione autosomica dominante. È stato sospettato un caso di mosaicismo germinale in genitori non consanguinei che hanno avuto 2 figli affetti, ma non può essere esclusa la trasmissione autosomica recessiva. La sindrome di Hay-Wells dovrebbe essere distinta dalle altre sindromi con displasia ectodermica, soprattutto l'ectrodattilia-displasia ectodermica labiopalatoschisi (EEC). In 8 famiglie con sindrome di Hay-Wells sono state identificate mutazioni missenso eterozigote nel gene P63, che sono la causa principale della sindrome EEC. Tutte le mutazioni causano sostituzioni aminoacidiche nel dominio SAM (steril-alfa-motif) e si ritiene che interessino le interazioni proteina-proteina. Al contrario, la maggior parte delle mutazioni osservate nella sindrome EEC consiste in sostituzioni aminoacidiche nel dominio che lega il DNA. Sembra che nelle sindromi EEC e AEC possano essere identificate correlazioni genotipo-fenotipo distinte. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome AEC

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Pr. FERRERO Giovanni Battista, Pr. RAMENGLI Ugo

Diagnosi molecolare della sindrome AEC (gene TP63)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Associazioni

Fedra ONLUS
ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Anchiloblefaron filiforme congenito isolato

ORPHA91397

L'anchiloblefaron filiforme congenito isolato (AFA) è caratterizzato da strie sottili multiple o singole di tessuto connettivo che connettono la palpebra superiore a quella inferiore, impedendo l'apertura completa dell'occhio. Sono stati descritti molti casi. Può trattarsi di un difetto sporadico, oppure essere ereditato come carattere autosomico dominante. In alcuni casi, l'AFA si associa ad altre malattie, come la trisomia 18 (si veda questo termine). Le strie devono essere rimosse per evitare l'ambliopia; l'intervento chirurgico può essere effettuato facilmente nel periodo neonatale. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anchilosi dei denti

ORPHA1077

MIM: 125350

L'anchilosi dei denti è una malattia rara caratterizzata dalla fusione dei denti con l'osso, che ne impedisce l'eruzione e il movimento ortodontico. La prevalenza non è nota. Il legamento periodontale viene obliterato da un "ponte osseo" e la radice dei denti si fonde con l'osso alveolare. L'anchilosi dentale può colpire i denti da latte e quelli permanenti, può presentarsi in qualsiasi momento durante l'eruzione e può portare al loro infossamento. I molari permanenti sono colpiti meno frequentemente rispetto ai molari decidui. Può essere interessato un numero variabile di denti. Dopo l'eruzione, raramente si verificano cambiamenti adattivi. In un bambino in crescita, un dente anchilosato sembra "sommerso" dato che i denti sani e l'osso alveolare continuano la normale crescita in modo occlusivo. La malattia può causare la perdita del molare trattenuto e dei denti circostanti a causa delle carie e di una malattia periodontale e della deformazione dello scheletro facciale (riduzione dell'altezza della parte inferiore del volto, prognatismo mandibolare relativo, morso aperto posteriore). La caratteristica principale di un molare secondariamente trattenuto è l'infraocclusione che può causare malocclusione. Occasionalmente, l'anchilosi dei denti può associarsi a clinodattilia del V dito. L'eziologia non è nota, ma è stata suggerita una predisposizione genetica all'anchilosi con una trasmissione autosomica dominante. La ricorrenza familiare è stata dimostrata in diverse famiglie. Traumi, infiammazioni o infezioni possono avere un ruolo causativo. L'esame clinico e le radiografie costituiscono i principali strumenti per l'individuazione dell'anchilosi. La presa in carico raccomandata comprende la rimozione del dente anchilosato per assicurare lo sviluppo e l'eruzione dei denti permanenti e l'intervento chirurgico per l'esposizione, la protezione e il riposizionamento del dente emergente. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anchilosi dei pollici - brachidattilia - ritardo mentale

ORPHA1078

MIM: 188201

Questa sindrome è caratterizzata da deficit cognitivo, lievi dismorfismi, brachidattilia tipo A, segni di obesità e anchilosi bilaterale dei pollici. È stata osservata in alcune donne di una

famiglia (una bambina e sua madre, sua nonna e probabilmente anche sua sorella e una sua prozia) e in un caso isolato. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Anchilosi della staffa associata a pollici e dita dei piedi larghi

ORPHA140917

MIM: 184460

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra una sordità congenita di tipo conduttivo dovuta a un'anchilosi delle staffe, pollici di mani e piedi larghi e iperopia. Questa malattia è stata descritta in diversi soggetti appartenenti a 6 famiglie differenti. Sono state riportate anche altre malformazioni scheletriche che comprendono falangi distali corte e sindattilia, ma di solito è assente il sinfanglismo. La trasmissione è autosomica dominante; la sindrome è dovuta alle mutazioni del gene *NOG* (17q22). *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Anchilosi glossopalatina

ORPHA141163

L'anchilosi glossopalatina è una malattia che fa parte del gruppo delle sindromi oromandibolari-ipogenesia degli arti (OLHS) ed è caratterizzata dalla presenza di una fascia introrale di spessore variabile che attacca la lingua al palato duro o alle creste alveolari del mascellare. Le anomalie correlate comprendono la palatoschisi (in tal caso la lingua può attaccarsi al setto nasale), l'ipoplasia mandibolare, l'ipoplasia delle palpebre superiori, l'ipodonzia e anomalie variabili degli arti (oligodattilia, sindattilia e polidattilia - si vedano questi termini - e anche malformazioni più gravi degli arti). La sindrome è molto rara con meno di 30 casi finora riportati. L'eziologia non è nota e la sindrome sembra essere sporadica. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anchilostomiasi

ORPHA78

L'anchilostomiasi, o infezione da anchilostoma, è un'infezione intestinale causata dall'*Ancylostoma duodenale* o *Necator americanus*. La diagnosi clinica è difficile dato che l'infezione non produce sintomi specifici. L'identificazione delle uova dell'anchilostoma nelle feci durante l'esame microscopico è indicativa dell'infezione. Si stima che gli anchilostomi infettino oltre 1.300 milioni di individui nel mondo. L'infezione è una causa importante di emorragia intestinale, che produce anemia da deficit di ferro (IDA). L'anchilostomiasi colpisce una parte significativa della popolazione nelle aree tropicali e subtropicali, in quanto le condizioni igieniche e climatiche sono particolarmente favorevoli alla sua trasmissione. Nei Paesi sviluppati l'infezione da anchilostoma è rara, però può essere osservata tra i viaggiatori che rientrano da Paesi in via di sviluppo o tra gli immigrati. Sono indicati 4 farmaci per il trattamento delle infezioni da anchilostoma (albendazole, levamisole, mebendazole, pyrantel pamoato). Nelle aree endemiche la strategia raccomandata per il controllo della malattia è il trattamento periodico (una o due volte all'anno). Lo stesso approccio è suggerito per cittadini che appartengono a Paesi sviluppati e che vivono temporaneamente nelle aree endemiche. *Autori: Dott. A. Montresor e Dott. L. Savioli (agosto 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anemia a cellule falciformi

Vedere: Drepanocitosi

Anemia aplastica pura congenita

Vedere: Malattia di Blackfan-Diamond

Anemia congenita ipoplastica, tipo Blackfan-Diamond

Vedere: Malattia di Blackfan-Diamond

Anemia da deficit di adenosina trifosfasi

ORPHA1044

MIM: 102800

Questa sindrome è caratterizzata da anemia emolitica non sferocitica, da deficit dell'enzima adenosina-trifosfasi (ATPasi). È stata descritta in 2 famiglie nelle quali la malattia si trasmetteva da almeno 2 generazioni. È probabile che la segregazione sia autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anemia di Blackfan-Diamond

Vedere: Malattia di Blackfan-Diamond

Anemia di Fanconi

ORPHA84

MIM: 227645

L'anemia di Fanconi (FA) è una malattia da instabilità cromosomica, clinicamente eterogenea, caratterizzata da insufficienza del midollo osseo, malformazioni congenite, suscettibilità allo sviluppo della leucemia mieloide acuta (AML) e ipersensibilità agli agenti che producono legami interfilamento nel DNA. Questa caratteristica ha stimolato numerosi studi sul meccanismo patogenetico della malattia e ha fornito strumenti diagnostici fondamentali. La FA è stata descritta in ogni gruppo etnico. La sua incidenza è stata stimata 1/350.000 nati. La FA è caratterizzata da pancitopenia, anemia progressiva da aplasia midollare, malformazioni multiple e, soprattutto, predisposizione allo sviluppo di AML. I difetti congeniti comprendono soprattutto le malformazioni scheletriche, l'iperpigmentazione cutanea, i difetti cardiaci, renali e urogenitali. I segni ematologici secondari al difetto del midollo osseo (trombocitopenia, pancitopenia ingravescente) si manifestano generalmente attorno ai 7 anni, ma in alcuni casi molto più precocemente e, raramente, dopo i 40 anni. Il trapianto di midollo osseo (o da cordone ombelicale) è il trattamento di elezione per la pancitopenia. La terapia con cellule staminali potrebbe essere utilizzata in futuro con successo in questa patologia. Esperimenti di ibridazione somatica in situ, seguita dalla ricerca di complementazione alla risposta citotossica ad agenti che producono legami interfilamento sul DNA, su linee linfoblastoidi, ha consentito di individuare 8 gruppi di complementazione (FANCA-FANCH), ad ognuno dei quali corrisponde un gene. Ad oggi, sono stati clonati 6 geni per la FA, ma il meccanismo patogenetico della malattia non è ancora chiaro e la funzione dei geni individuati non è nota. *Autore: Dott. E. Moustacchi (ottobre 2003)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica dell'anemia di Fanconi

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi citogenetica dell'anemia di Fanconi

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA

Pr. BERNASCONI Paolo, Dr. BONI Marina, Dr. CARESANA Marilena, Dr. ZAPPATORE Rita

Diagnosi molecolare dell'anemia di Fanconi gruppo A (gene FANCA)

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Pr. MELIS Maria Antonietta

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare dell'anemia di Fanconi

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della

Misericordia, PERUGIA

Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi di citogenetica molecolare dell'anemia di Fanconi

P.S.I. "Elena d'Aosta", NAPOLI

Dr. ZATTERALE Adriana

Diagnosi citogenetica dell'anemia di Fanconi

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi molecolare dell'anemia di Fanconi

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi citogenetica dell'anemia di Fanconi

Università degli Studi di Catania, CATANIA

Pr. MATTINA Teresa, Pr. PAVONE Lorenzo

Diagnosi citogenetica dell'anemia di Fanconi

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Associazioni

AIRFA - Associazione Italiana per la Ricerca sull'Anemia di Fanconi

Anemia di Fanconi - ittiosi - dismorfismi ORPHA1981

La sindrome di Fanconi - ittiosi - dismorfismi è caratterizzata dall'associazione tra anemia di Fanconi, ittiosi, anomalie muscolo-scheletriche, ittero e diarrea. È stata osservata solo in 6 bambini, ma non è stato ancora dimostrato lo specifico difetto metabolico. Due bambini presentavano un'anomalia morfologica delle piastrine (cosiddette piastrine grigie). Tutti i pazienti erano figli di consanguinei, suggerendo un'eredità autosomica recessiva. La prognosi è infausta: tutti i bambini sono morti prima dei 6 mesi di vita per disidratazione, acidosi e sepsi, nonostante un elevato apporto di liquidi e bicarbonato. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2006)*.

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Anemia diseritropoietica congenita

ORPHA85

Le anemie diseritropoietiche congenite (CDA) sono dovute a diversi difetti dell'eritropoiesi, che si estrinsecano con una produzione insufficiente di globuli rossi e spesso con una lieve emolisi, che dimostra un'alterazione qualitativa degli eritrociti. Sono state definite 3 CDA: CDA 1, 2 e 3. I sintomi più comuni comprendono l'anemia, di grado variabile, l'ittero intermittente, la splenomegalia e l'epatomegalia. Nelle CDA 1 e 2 si sviluppa progressivamente un sovraccarico di ferro. La CDA 1 si associa spesso a note dismorfiche, in particolare alle dita delle mani. L'identificazione della CDA si basa sull'esame del midollo osseo (eritroblasti) al microscopio ottico ed elettronico. Nella CDA 1 si evidenziano ponti cromatinici internucleari e un aspetto "a formaggio svizzero" della cromatina; nella CDA 2 le cellule sono binucleate e contengono residui del reticolo endoplasmatico. L'elettroforesi delle proteine di membrana dei globuli rossi fornisce evidenza diagnostica

affidabile, dimostrando una riduzione della proteina 4.1, con un aspetto insolito della banda 3, nella CDA 1, e la presenza di proteine del reticolo endoplasmatico (calreticulina, proteina 78 glucosio-regolata e proteina disulfide isomerasi) nella CDA 2. Secondo le stime disponibili, la frequenza massima della CDA 1 e 2 è 1/100.000 nati. Le CDA 1 e 2 sono ereditate con modalità recessiva. La CDA 3, che è trasmessa con modalità dominante, è piuttosto rara. I geni che codificano per la CDA 1 (CDAN1), per la CDA 2 e per la CDA 3 sono rispettivamente localizzati sui cromosomi 15q15.1-15.3, 20q11.2 e 15q21-q25. È stato recentemente isolato il gene CDAN1, che codifica per la codanina-1, una nuova proteina le cui funzioni non sono ancora state stabilite. Il trattamento è sintomatico; tuttavia l'interferone alfa migliora l'anemia nella CDA 1. Non sono note le proteine e i meccanismi che causano la malattia. *Autore: Prof. J. Delaunay (ottobre 2003)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare dell'anemia diseritropoietica tipo 1 e 2 (geni CDAN1 e SEC23B)

CEINGE - Centro di Ricerca per l'Ingegneria Genetica, NAPOLI

Pr. IOLASCON Achille

Anemia diseritropoietica congenita, tipo 1

ORPHA98869

MIM: 224120

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare dell'anemia diseritropoietica tipo 1 e 2 (geni CDAN1 e SEC23B)

CEINGE - Centro di Ricerca per l'Ingegneria Genetica, NAPOLI

Pr. IOLASCON Achille

Anemia diseritropoietica congenita, tipo 2

ORPHA98873

MIM: 224100

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare dell'anemia diseritropoietica tipo 1 e 2 (geni CDAN1 e SEC23B)

CEINGE - Centro di Ricerca per l'Ingegneria Genetica, NAPOLI

Pr. IOLASCON Achille

Anemia diseritropoietica - trombocitopenia

ORPHA67044

MIM: 300367

Questa sindrome è caratterizzata da anemia diseritropoietica - trombocitopenia. La prevalenza non è nota, ma è certamente molto rara. I pazienti presentano ipopiastrinemia, alterazioni degli eritrociti (poichilocitosi e anisocitosi), difetti maturativi dei megacariociti e anomalie della membrana citoplasmatica. È stato osservato anche criptorchidismo. La sindrome è causata dalle mutazioni nel gene GATA1, un fattore di trascrizione essenziale per il normale differenziamento eritroide e megariocitario. La trasmissione è legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Vedere: Anemia diseritropoietica congenita

Anemia diseritropoietica-trombocitopenia legata all'X

Vedere: Anemia diseritropoietica - trombocitopenia

Anemia emolitica da deficit di glucosio-fosfato isomerasi

ORPHA712

MIM: 613470

L'anemia emolitica da deficit di glucosio-fosfato isomerasi (GPI) è un'eritroenzimopatia caratterizzata da anemia emolitica non sferocitica cronica. La prevalenza non è nota, ma fino ad oggi sono stati riportati circa 50 casi. Il deficit di GPI è la seconda eritroenzimopatia più comune dopo il deficit di piruvato chinasi (si veda questo termine). Possono essere colpiti sia i maschi che le femmine e l'anemia emolitica può essere leggera o grave, con crisi emolitiche scatenate dalle infezioni virali o batteriche. In alcuni pazienti sono stati osservati altri sintomi, compreso il deficit cognitivo di grado variabile, l'ipotonnia, la debolezza muscolare, l'atassia e la disartria. Sono state descritte anche anomalie dei granulociti e splenomegalia. In casi molto rari, il deficit di GPI si associa a idrope fetale e morte neonatale. Il deficit di GPI è trasmesso come carattere autosomico recessivo ed è dovuto alle mutazioni omozigote o eterozigote composte del gene GPI (19q13.1). Sono state identificate circa 20 diverse varianti molecolari di GPI. GPI è un enzima ubiquitario che catalizza la conversione del glucosio-6-fosfato in fruttosio-6-fosfato, la seconda tappa della via glicolitica. La diagnosi si basa sul quadro clinico, sulle analisi biochimiche che rivelano il deficit eritrocitario di GPI (7-60% rispetto al normale) e sull'identificazione delle mutazioni nel gene GPI con le analisi molecolari. La diagnosi differenziale si pone con le altre cause rare di anemia emolitica non sferocitica ereditaria cronica. La diagnosi prenatale molecolare è possibile nelle famiglie che hanno un probando affetto. Possono essere necessarie trasfusioni di sangue in presenza di grave anemia. La splenectomia può essere utile, in particolare durante l'infanzia. La prognosi è variabile, a seconda della gravità dell'anemia e alla presenza di sintomi neurologici. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anemia emolitica da deficit di glutazione reduttasi

ORPHA90030

MIM: 138300

L'anemia emolitica da deficit di glutazione reduttasi (GSR) è caratterizzata dall'assenza, quasi completa, dell'attività della GSR negli eritrociti. È stata descritta in 3 bambini (un maschio e 2 femmine) nati da genitori consanguinei. I genitori mostravano livelli intermedi di attività della GSR. Un bambino presentava favismo e gli altri 2 cataratta. La trasmissione è autosomica recessiva. Questa malattia deve essere distinta dal deficit di glutazione reduttasi secondario al difetto alimentare di riboflavina e dalla fenocopia acuta farmaco-indotta da carmustina (BCNU). L'attività della GSR non viene normalizzata dalla riboflavina in vivo o dalla FAD in vitro. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anemia emolitica da deficit di piruvato chinasi negli eritrociti

ORPHA766

MIM: 266200

L'anemia emolitica da deficit di piruvato chinasi negli eritrociti (PK) è una malattia metabolica caratterizzata da anemia emolitica non sferocitica di entità variabile. Il deficit di PK è la causa più frequente di anemia emolitica non sferocitica congenita. La prevalenza è stimata in 1/20.000 nella popolazione generale bianca. Dal punto di vista clinico, i pazienti sono affetti da emolisi cronica di entità che varia, alla nascita, tra l'ittero e l'anemia fatale, l'emolisi cronica grave dipendente

dalle trasfusioni, l'emolisi moderata con esacerbazione durante le infezioni, l'emolisi compensata, in assenza di anemia apparente. Sono comuni l'ittero, i calcoli e la splenomegalia di tipo cronico. Il deficit di PK negli eritrociti è una malattia autosomica recessiva dovuta alle mutazioni del gene PKLR (1q22). Finora sono state riportate più di 190 mutazioni di PKLR. La PK è l'enzima regolatore chiave della glicolisi e il deficit di PK comporta 2 anomalie metaboliche significative: la deplezione di ATP e l'aumento della concentrazione di 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Non sono al momento noti i meccanismi esatti che provocano l'emolisi extravascolare, anche se è noto che un fattore importante causa il sequestro selettivo degli eritrociti giovani con deficit di PK, in particolare i reticulociti, nella milza. L'aumento dei livelli di 2,3-DPG migliora l'anemia attraverso l'abbassamento dell'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno. La diagnosi si basa sul quadro clinico e sugli esami di laboratorio, che comprendono l'anemia di entità variabile, la reticulocitosi, l'aumento della bilirubina non coniugata e la diminuzione dei livelli di aptoglobina. La morfologia degli eritrociti è per lo più normale. Il deficit di PK viene diagnosticato attraverso la misurazione dell'attività enzimatica della PK. È significativo che il deficit di PK possa essere mascherato da una reticulocitosi, dato che l'attività enzimatica dipende dagli eritrociti. La diagnosi viene confermata attraverso la caratterizzazione molecolare. È stato riportato anche un deficit secondario di PK, nel corso di alcune malattie ematologiche (leucemia cronica/acuta, sindromi mielodisplastiche e anemia sideroblastica; si vedano questi termini). In caso di anemia emolitica normocitica persistente, nella quale devono essere escluse le anomalie dell'emoglobina e le reazioni con l'antiglobulina, gli sferociti sono assenti, la fragilità ossea è normale e deve essere presa in considerazione la diagnosi di anemia emolitica non sferocitica ereditaria. Il trattamento di prima scelta è la trasfusione di sangue e, nei casi gravi, la splenectomia. Quest'ultima deve essere considerata in rapporto al livello di tolleranza dell'anemia da parte dei pazienti. A seguito della splenectomia, il numero dei reticulociti sale e si riduce il bisogno di trasfusioni. Il trapianto di midollo osseo può curare il deficit di PK, anche se viene effettuato raramente. La prognosi è variabile e dipende dalla gravità dell'anemia anche se, come nelle altre malattie emolitiche croniche, si possono sviluppare calcoli biliari e sovraccarico di ferro, che richiedono un trattamento adeguato. *Autore: Dott. R. Van Wijk (marzo 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit di piruvato chinasi
Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Pr. GALANELLO Renzo

Anemia emolitica letale - anomalie genitali

ORPHA1046

MIM: 600461

L'anemia emolitica letale - anomalie genitali, o sindrome di Waters-West, è caratterizzata dall'associazione tra anemia emolitica letale non sferocitica, non autoimmune e anomalie dei genitali esterni (micropene e ipospadia), occipite piatto, fossette auricolari, pliche plantari profonde e aumento della distanza tra il I e il II dito del piede. Sono stati descritti 2 fratelli affetti da questa sindrome. Il secondogenito presentava asciti massive e epatosplenomegalia. La madre ha avuto 2 aborti spontanei (alla 6^a e alla 12^a settimana), ma ha avuto anche una bambina non affetta, il che suggerisce una trasmissione autosomica recessiva oppure legata all'X. Anche se i genitori dichiaravano di non essere consanguinei, condividevano un'origine etnica Franco-Canadese e Indo-Americana. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anemia emolitica non sferocitica da deficit di esochinasi

ORPHA90031

MIM: 235700

L'anemia emolitica non sferocitica da deficit di esochinasi è caratterizzata da emolisi grave a esordio nell'infanzia. Sono state descritte 17 famiglie. La trasmissione è autosomica recessiva. Sono state osservate mutazioni di HK1, il gene che codifica per l'esochinasi-R espressa specificamente negli eritrociti. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anemia megaloblastica familiare

Vedere: Sindrome di Imerslund-Gräsbeck

Anemia microcitica associata a sovraccarico epatico di ferro

ORPHA83642

MIM: 206100

Laboratori

Diagnosi molecolare di anemia microcitica da deficit di DMT1 (gene SLC11A2)

CEINGE - Centro di Ricerca per l'Ingegneria Genetica, NAPOLI

Pr. IOLASCON Achille

Anemia perniciosa progressiva

Vedere: Malattia di Biermer

Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello

Vedere: Anemia sideroblastica idiopatica acquisita

Anemia sideroblastica acquisita primitiva

Vedere: Anemia sideroblastica idiopatica acquisita

Anemia sideroblastica con atassia legata all'X

ORPHA2802

MIM: 301310

L'anemia sideroblastica con atassia legata all'X (XLSA/A) è una malattia rara. Sono state descritte almeno 5 famiglie. Le principali caratteristiche neurologiche comprendono il ritardo motorio, l'atassia, evidente fin dalla prima infanzia, e la disartria. I segni neurologici non sono progressivi e possono evolvere lentamente, a partire dalla 5^a decade. Possono essere presenti anche segni sfumati di spasticità. I pazienti di solito presentano lieve anemia asintomatica e una riduzione del volume corpuscolare medio (MCV), ai limiti inferiori della norma. L'esame morfologico del sangue dimostra corpi di Pappenheimer. L'esame del midollo osseo evidenzia sideroblasti ad anello che indicano un aumento del contenuto di ferro negli eritrociti. Le concentrazioni della protoporfirina eritrocitaria libera (FEP) sono elevate. Gli eterozigoti mostrano lievi alterazioni ematologiche, ma non anomalie neurologiche. I segni ematologici sono sfumati e possono anche non essere diagnosticati; d'altra parte i pazienti possono anche non presentare tutti i segni patologici della sindrome. Le atassie legate all'X sono malattie rare e può essere fornita una consulenza genetica non corretta quando vengano trascurati i segni ematologici diagnostici dell'anemia sideroblastica legata all'X. I maschi con atassia a esordio precoce dovrebbero essere indagati a livello ematologico, sullo striscio di sangue e con l'esame del midollo osseo, qualora gli indici ematologici siano anomali e le concentrazioni di FEP suggeriscano il so-

spetto della malattia. È stata identificata in una famiglia con 5 maschi affetti una mutazione missenso nel gene ABC7 che mappa su Xq13. Questo gene, un trasportatore "ATP-binding cassette" (ABC), codifica una proteina che si localizza nella membrana interna mitocondriale ed è coinvolta nell'omeostasi del ferro. Alcuni pazienti sono stati trattati con piridossina, che però non ha prodotto chiari benefici. *Autore: Dott. S. Hammans (ottobre 2004)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atasiche

Anemia sideroblastica idiopatica acquisita

ORPHA75564

L'anemia sideroblastica idiopatica acquisita fa parte di un gruppo di malattie note come sindromi mielodisplastiche (SMD), caratterizzate da emopoiesi inefficace, che interessa una o più linee cellulari del sangue (mieloide, eritroide o megacariocitica), che può causare citopenie nel sangue periferico e il rischio di sviluppare una leucemia. L'anemia sideroblastica idiopatica acquisita viene oggi più comunemente definita come anemia refrattaria con sideroblasti ad anello o RARS. Si presenta soprattutto nelle persone anziane o di mezza età, con frequenze variabili a livello mondiale. In Europa, l'incidenza di nuovi casi di RARS è stimata in circa 1/100.000 all'anno, anche se non sono disponibili i valori precisi. L'incidenza aumenta con l'età di un fattore di circa 10 nelle persone che hanno un'età uguale o superiore a 70 anni. La causa non è nota. Si ritiene che si tratti di una malattia clonale che origina da un'anomalia delle cellule staminali emopoietiche, ma non si associa ad anomalie citogenetiche, fatta eccezione per riarrangiamenti della regione Xq13. La diagnosi richiede l'esame sia del sangue che del midollo osseo, l'individuazione di eventuali cause secondarie e un attento studio della famiglia e della storia clinica, per escludere una forma ereditaria di anemia sideroblastica (si veda questo termine). La RARS può essere differenziata dalle altre SMD, per la presenza, nel midollo osseo, di oltre il 15% di sideroblasti ad anello nelle cellule eritroidi, l'assenza di displasia nelle altre linee cellulari e la bassa percentuale di blasti mieloidi (<5%). Il trattamento è soprattutto sintomatico, è incentrato sui sintomi dell'anemia e mira a evitare o a trattare il sovraccarico di ferro correlato alle trasfusioni di sangue. È importante il monitoraggio regolare dell'emocromo. Il rischio di trasformazione in leucemia è basso (tra il 5 e il 10% a 10 anni nei pazienti con un cariotipo normale che non dipendono dalle trasfusioni) se paragonato a quello delle altre SMD (ad esempio, del 50% a 8 mesi per il gruppo con il rischio più elevato) e la prognosi è buona. Le aspettative di vita nei pazienti con età superiore ai 70 anni non sono diverse da quelle della popolazione generale. Lo sviluppo di una displasia multilineare o bilineare, la comparsa di cellule con cariotipo anormale e la forte dipendenza dalle emotrasfusioni preannunciano una prognosi peggiore e possono suggerire il ricorso a trattamenti più aggressivi. *Autori: Dott. A. May e Dott. A.I. Al-Sabah (maggio 2008)*.

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Anemia sideroblastica legata all'X

ORPHA75563

MIM: 300751

L'anemia sideroblastica legata all'X è di solito un'anemia ipocromica microcitica di gravità variabile, che può rispondere al trattamento con piridossina e acido folico. Si tratta di una malattia rara, descritta solo in 100-200 casi e meno di 100 probandi non erano consanguinei. L'anemia può presentarsi a tutte le età, dalla nascita fino alla 9ª decade.

Si associa a un sovraccarico di ferro negli eritroblasti e nei mitocondri ed è caratterizzata da un aspetto ad anello dei sideroblasti, dopo colorazione al ferro degli strisci di midollo osseo. L'aumento dell'eritropoiesi, inefficace ed espansa, provoca l'aumento dell'assorbimento di ferro a livello del tratto gastrointestinale, con conseguente sovraccarico di ferro. I sintomi sono quelli dell'anemia o del sovraccarico di ferro, come la debolezza, l'affanno, la splenomegalia, le cardiopatie, il pallore, l'affaticamento, le anomalie della funzione epatica, l'iperipercemia, l'intolleranza al glucosio e l'iperpigmentazione cutanea. Alcuni pazienti sono asintomatici e la diagnosi viene posta casualmente attraverso lo screening ematologico o allo studio familiare. È dovuta alla trasmissione o all'insorgenza de novo di mutazioni nel gene che codifica per la forma eritroide della sintasi dell'acido delta amino-acido-levulinico (ALAS2) localizzato sul braccio corto del cromosoma X. Le femmine portatrici di solito non sono affette, anche se un quarto dei probandi è composto da femmine che presentano una distorsione dell'inattivazione del cromosoma X a scapito dell'allele selvatico e quasi la metà delle probande mostra eritrociti macrocitici piuttosto che microcitici, da trasmissione di un allele eterozigote grave/nulla. La diagnosi richiede l'analisi del sangue intero e il conteggio dei reticolociti, la misurazione dei depositi di ferro, l'esclusione della talassemia, la biopsia del midollo osseo e la ricerca delle mutazioni del gene ALAS2. La diagnosi differenziale si pone con gli altri tipi di anemia sideroblastica (si veda questo termine). La maggior parte delle femmine portatrici mostra eritrociti ipocromici, microcitici; tuttavia la consulenza genetica non può basarsi sui soli parametri ematologici ed è richiesta l'analisi del DNA. La diagnosi prenatale è raramente indicata o richiesta. Tuttavia la diagnosi precoce in un bambino può essere di grande beneficio per il trattamento dell'anemia e può evitare il sovraccarico di ferro, che in passato costituiva la principale causa di morte precoce. Il trattamento è sintomatico e comprende il monitoraggio ematologico, la sorveglianza dei livelli di ferro, l'integrazione di piridossina per tutta la vita nei pazienti che rispondono dal punto di vista ematologico e l'integrazione di acido folico. La risposta alla piridossina è variabile e raramente è completa. Occasionalmente può essere effettuata una flebotomia profilattica, per prevenire il sovraccarico di ferro. Se il sovraccarico si è già instaurato, la flebotomia, la chelazione del ferro o una loro combinazione possono essere usate per ridurre i livelli di ferro verso la normalità e possono fare aumentare i livelli dell'emoglobina. In qualche caso possono essere necessarie le trasfusioni di sangue, che fanno parte dei programmi di trattamento dei pazienti colpiti dalle forme più gravi. La prognosi è variabile, ma è possibile un'aspettativa di vita normale per i pazienti affetti dall'anemia sensibile alla piridossina con depositi di ferro mantenuti a bassi livelli. *Autore: Dott. A. May (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anemia sideroblastica sensibile alla piridossina

Vedere: Anemia sideroblastica legata all'X

Anemia sideropenica refrattaria al trattamento con ferro

Vedere: Sindrome IRIDA

Anencefalia

ORPHA1048

MIM: 206500

L'anencefalia è un difetto del tubo neurale. La sua prevalenza alla nascita varia tra 1/5.000 e 1/2.000. Questa malformazione è caratterizzata dall'assenza totale o parziale della volta cranica e della cute sovrastante, mentre il cervello è assente o

ridotto a una massa ipoplasica. Nella maggior parte dei casi si tratta di nati morti, anche se alcuni di essi possono sopravvivere per poche ore o addirittura per pochi giorni. L'esame autoptico evidenzia che l'anencefalia si associa, nella maggior parte dei casi, all'agenesia dei surreni. Si tratta, probabilmente, di una patologia multifattoriale, che origina dall'interazione tra geni e ambiente. Anche se sono stati descritti casi familiari a eredità autosomica recessiva, la maggior parte è sporadica. La prevalenza alla nascita ha una distribuzione geografica discontinua, che raggiunge valori elevati nelle isole Britanniche, in Cina, in Messico e in Turchia. Questo risultato può essere attribuito alle caratteristiche genetiche di quelle popolazioni e alle loro abitudini alimentari. Sono stati evidenziati come fattori di rischio i deficit di acido folico, di zinco e l'obesità materna. La diagnosi prenatale è facile attraverso l'ecografia nel primo trimestre, quando la volta cranica non è ancora evidenziabile. Il trattamento preventivo di una eventuale ricorrenza è l'assunzione di 4 mg/die di acido folico, da avviare prima della gravidanza e che deve continuare fino alla data corrispondente al secondo ciclo mancato. Le successive gravidanze sono a rischio anche di spina bifida. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Associazioni

Fedra ONLUS

Anendocrinosi intestinale congenita da diminuzione delle cellule gangliari enteriche

ORPHA83620

MIM: 610370

Si tratta di un tipo di diarrea congenita da malassorbimento, caratterizzata da malassorbimento generale e insufficienza delle cellule enteroendocrine. È stata descritta in 3 pazienti non correlati. I pazienti hanno presentato, durante le prime settimane di vita, vomito, diarrea, disidratazione e grave acidosi metabolica ipercloremica, dopo ingestione di latte di mucca o di un latte a composizione simile. Due pazienti hanno sviluppato durante l'infanzia diabete tipo 1. Questa condizione è causata da mutazioni con perdita di funzione nel gene NEUROG3, che codifica per la neurogenina 3, una proteina implicata nello sviluppo delle cellule endocrine enteriche e pancreatiche. I pazienti possono essere trattati con la nutrizione parenterale a lungo termine. Uno dei pazienti è stato sottoposto a trapianto intestinale. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anestesia corneale - anomalie retiniche - sordità

ORPHA1051

MIM: 122430

La sindrome anestesia corneale - anomalie retiniche - sordità è stata descritta solo in una coppia fratello-sorella e, in forma più lieve, nella loro madre. Le caratteristiche cliniche comprendono cornea ipoestesica, assenza dei capillari peripapillari e pigmentazione dell'epitelio retinico, sordità neurosensoriale bilaterale, persistenza del dotto arterioso, lieve ritardo mentale e viso caratteristico (ipertelorismo, profilo piatto, bozze frontali, sella nasale piatta e ipoplasia della parte mediana della faccia). La madre presentava lieve sordità neurosensoriale, alterazioni retiniche e caratteristiche facciali simili. Si ritiene che si tratti di una sindrome distinta, a eredità autosomica dominante. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Aneurisma aortico-toracico, forma familiare

ORPHA91387

MIM: 132900

Laboratori

Diagnosi molecolare delle patologie aneurismatiche familiari (geni ACTA2, MYH11, GLUT10)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA

Pr. ARBUSTINI Eloisa

Aneurisma arterovenoso polmonare

Vedere: Fistola arterovenosa polmonare

Aneurisma della vena di Galeno

ORPHA1053

L'aneurisma della vena di Galeno (MAVG) è una malformazione vascolare congenita, caratterizzata dalla dilatazione dei precursori embrionali della vena di Galeno. È una lesione sporadica che insorge durante l'embriogenesi. La lesione è rara, essendo stata descritta in meno di 800 casi (meno del 10% di tutte le malformazioni cerebrali artero-venose). La MAVG è più comune nei maschi rispetto alle femmine. Il sintomo principale è l'insufficienza cardiaca, di gravità variabile, che consente di individuare la malformazione nei neonati. Occasionalmente si associa a problemi respiratori e/o sintomi epatici, renali e/o cerebrali (encefalomalacia), che costituiscono il maggiore problema per la presa in carico e la terapia. Nei primi anni di vita, la macrocrania può portare al sospetto di MAVG. L'epilessia, il deficit neurologico e il ritardo mentale sono spie della malformazione nei bambini di età maggiore. L'emorragia cerebrale si verifica solo nei bambini più grandi con una forma progressiva di MAVG. La MAVG viene a volte individuata attraverso gli esami ecografici nel terzo trimestre di gravidanza. In questo caso, solo due reperti sono indicativi di una prognosi grave: l'insufficienza cardiaca e il danno cerebrale identificato con la risonanza magnetica cerebrale. Nei neonati, i sintomi cardiaci dominano il quadro clinico. L'ecografia transfontanellare dovrebbe essere eseguita prima della risonanza magnetica cerebrale (RMN). È importante differenziare la MAVG dalle cardiopatie congenite (con l'ecografia transfontanellare). Nei bambini con macrocrania, la diagnosi si basa sulla RMN. Nel periodo neonatale è essenziale la ricerca dell'encefalomalacia (RMN prenatale, ecografia transfontanellare, TAC). Il monitoraggio di un neonato con la MAVG ben tollerata naturalmente o controllata con la terapia medica, dovrebbe comprendere l'esame clinico e neuropsicologico con cadenza mensile, la RMN e la TAC dalla nascita ai 3 mesi di vita. Durante il periodo neonatale, è necessario un trattamento precoce d'urgenza solo in caso di insufficienza cardiaca grave o scarsamente tollerata. Il bambino dovrebbe essere preso in carico dall'unità intensiva di pediatria e da un gruppo esperto di neurologi pediatri. Per i bambini asintomatici, la presa in carico terapeutica della MAVG dovrebbe essere ritardata fino ai 4 o 5 mesi di vita, ma deve essere anticipata se la MAVG dovesse costituire una minaccia per la vita o dovesse compromettere lo sviluppo cerebrale. Il trattamento è endovascolare, mediante approccio femorale transarterioso. Gli shunt arterovenosi vengono embolizzati con una colla. Sono normalmente necessari 2 o 3 interventi. L'idrocefalo da congestione venosa potrebbe richiedere una diversione valvolare ventricolare o una ventricolo-cisternostomia. La radioterapia non è un'opzione terapeutica. La chirurgia non è indicata per il trattamento della MAVG, con pochissime eccezioni. I pazienti trattati per la MAVG dovrebbero sottostare a un esame clinico e morfologico programmato, per individuare un'eventuale accelerazione della circonferenza cranica, un ritardo dello sviluppo psicomotorio, i reflussi venosi, a livello della pia madre o più profondi. Può essere richiesta un'embolizzazione selettiva, utilizzando un approccio arterioso o venoso in rapporto all'architettura della lesione. La prognosi neurologica per la MAVG trattata precocemente è eccellente; tuttavia, la pro-

gnosi è meno buona nei pazienti con gravi malformazioni alla nascita. *Autori: Prof. P. Lasjaunias e Prof. H. Alvarez (marzo 2007)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Aneurisma del seno di Valsalva

ORPHA1054

L'aneurisma del seno di Valsalva (SVA) è un'anomalia rara, la meno comune tra tutti gli aneurismi aortici. Le cause secondarie sono l'aterosclerosi, la sifilide, la necrosi cistica mediale o l'endocardite infettiva. Il 66% di questi aneurismi origina dal seno destro, il 25% dai seni non coronarici e il restante 9% dal seno sinistro coronarico. La SVA deriva da una distrofia localizzata del tessuto connettivo dei seni, che comporta discontinuità tra la media aortica e l'anello fibroso della valvola aortica. I pazienti con SVA non rotta sono di solito asintomatici e la SVA viene spesso diagnosticata con l'ecocardiografia di routine. La diagnosi può essere confermata con l'ecocardiografia, la risonanza magnetica nucleare, la tomografia computerizzata, l'aorto-arteriografica o il caterismo cardiaco. Le complicazioni dipendono dalle dimensioni dell'aneurisma, che cresce lentamente e perciò si manifesta di rado nell'infanzia. L'aneurisma non rotto può ostruire il tratto di efflusso del ventricolo destro, può causare rigurgito aortico da distorsione della valvola aortica, comprimere l'arteria coronarica sinistra o il sistema di conduzione. L'aneurisma può gradualmente ingrossarsi e portare a rottura nelle cavità cardiache che circondano la radice aortica. La rottura della SVA può avvenire spontaneamente, ma raramente prima dei 20 anni. La rottura degli aneurismi del seno destro avviene nell'atrio destro o nel ventricolo destro, quella del seno non coronarico nell'atrio destro; entrambe le rotture producono uno shunt sinistro-destro. Si osservano raramente aneurismi rotti del seno sinistro; tuttavia, quando questo accade, la rottura avviene nell'atrio sinistro o nel ventricolo sinistro, oppure nello spazio pericardico. Questi ultimi non producono perciò uno shunt sinistro-destro. Si dovrebbe intervenire sugli aneurismi non rotti in modo elettivo. La mortalità in ospedale è inferiore al 5% e i risultati a lungo termine sono eccellenti, in assenza di danno aortico valvolare. Nei pazienti con SVA rotta è consigliata la correzione chirurgica urgente. *Autore: Prof. H. Kaemmerer (dicembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Aneurisma dissecante familiare dell'aorta

Vedere: Dissezione familiare dell'aorta

Aneurisma e/o dissezione aortico-toracico/a, forma familiare

Vedere: Aneurisma aortico-toracico, forma familiare

Aneurisma miliare di Leber

Vedere: Malattia di Coats

Angiocheratoma diffuso

Vedere: Malattia di Fabry

Angioedema

ORPHA658

MIM: 106100

L'angioedema è caratterizzato dalla comparsa di edemi sottomucosi e/o sottocutanei ricorrenti e transitori, che causano dolori addominali e gonfiori. La prevalenza è stimata in 1/100.000. Sono state descritte due forme: l'angioedema

ereditario (HAE; il 90% dei casi), che di solito esordisce durante l'infanzia o l'adolescenza, e l'angioedema acquisito (AAE) che di solito esordisce dopo i 50 anni (si vedano questi termini). I pazienti presentano edemi bianchi non pruriginosi circoscritti che persistono per un periodo di 48-72 ore e ricorrono con una frequenza variabile. Gli edemi possono interessare il tubo digerente causando un quadro simile a quello della sindrome da occlusione intestinale, associata a volte all'ascite e allo shock ipovolemico. L'edema laringeo può causare il decesso del paziente, con un rischio di mortalità del 25% in assenza di un trattamento adeguato. Le cure dentali possono causare l'edema laringeo. Gli edemi facciali costituiscono un fattore di rischio per l'interessamento laringeo. L'angioedema può essere dovuto a anomalie quantitative o funzionali dell'inibitore C1 delle proteasi plasmatiche (C1-INH codificato dal gene SERPING1; 11q12-q13-1) o alle mutazioni con guadagno di funzione del fattore XII della coagulazione (fattore di Hageman; F12). La trasmissione dell'HAE è autosomica dominante; l'AAE si associa alla sindrome linfoproliferativa o alla presenza di autoanticorpi anti-C1-INH. La diagnosi si basa sugli esami clinici, sui dosaggi delle concentrazioni di C4 e sull'analisi quantitativa e funzionale di C1-INH (dosaggi di C3 e C4, dosaggio ponderale e funzionale di C1-INH, analisi mediante immunoblotting e screening degli anticorpi anti-C1-INH). I livelli di C1 sono bassi nei pazienti con AAE, mentre sono normali nei pazienti con HAE. Le diagnosi differenziali si pongono con la sindrome da occlusione intestinale e l'angioedema indotto dall'istamina (di origine allergica o non allergica), che si associa di solito all'orticaria. La presa in carico prevede la somministrazione di acido tranessamico e, in caso di attacchi gravi, la terapia con icatibant o la somministrazione intravenosa di concentrato di C1-INH. Nella forma acquisita, la presa in carico mira al trattamento della malattia di base. Se la diagnosi e il trattamento sono corretti, la prognosi dei pazienti con HAE è buona. La prognosi di AAE dipende dalla malattia di base. *Autore: Dott. L. Bouillet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Angioedema acquisito

ORPHA91385

L'angioedema acquisito (AAE) è caratterizzato dalla comparsa di edemi sottomucosi e/o sottocutanei ricorrenti e transitori, che causano rigonfiamenti e dolori addominali da deficit acquisito dell'inibitore C1 (C1-INH) delle proteasi plasmatiche. La prevalenza non è nota. L'esordio avviene molto spesso dopo i 50 anni. I pazienti presentano edemi bianchi non pruriginosi circoscritti che persistono per 48-72 ore e ricorrono con frequenza variabile. Gli edemi possono interessare l'apparato digerente, causando un quadro simile a quello osservato nella sindrome da occlusione intestinale, occasionalmente associato ad ascite e shock ipovolemico. L'edema laringeo può esitare nel decesso del paziente e si associa a un rischio di mortalità del 25% in assenza di un trattamento adeguato. Le cure dentali possono causare l'edema laringeo. Gli edemi facciali costituiscono un fattore di rischio per il coinvolgimento laringeo. Gli edemi sono causati da un aumento della permeabilità dei vasi sanguigni in risposta all'aumento dei livelli di bradichina da deficit di C1-INH. L'AAE tipo 1 si associa spesso alle sindromi linfoproliferative, all'eccessivo consumo di C1-INH e alle malattie autoimmuni, che possono esordire anche diversi anni dopo la comparsa degli episodi iniziali dell'angioedema. L'AAE tipo 2 si associa agli autoanticorpi anti-C1-INH che neutralizzano l'attività di C1-INH e sono spesso correlati a una disglobulinemia di origine sconosciuta. La diagnosi si basa sui segni clinici, sul dosaggio delle concentrazioni di C4 e sull'analisi quantitativa e funzionale di C1-INH. I livelli di C1 nei pazienti affetti da AAE sono bassi, mentre sono normali nei pazienti affetti da angioedema ereditario (si veda questo termine). La diagnosi differenziale si pone con la sindrome da occlusione intestinale, l'angioedema ereditario e l'angioedema indotto dall'istamina (di origine

allergenica o non allergenica), di solito associato all'orticaria. Il trattamento della malattia di base dovrebbe consentire di controllare gli episodi e determinare la normalizzazione dei livelli di C1-INH. In assenza di una malattia correlata, possono essere utili i trattamenti utilizzati nella presa in carico delle forme ereditarie di angioedema. La prognosi dipende dal rischio di sviluppare sintomi ematologici. *Autori: Dott. L. Bouillet (maggio 2009)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Angioedema ereditario

ORPHA91378

MIM: 106100

L'angioedema ereditario (HAE) è una malattia genetica caratterizzata dalla comparsa di edemi sottomucosi e/o sottocutanei ricorrenti e transitori, che sono responsabili di gonfiori e dolori addominali. La prevalenza è stata stimata in 1/100.000. L'esordio può avvenire a tutte le età, anche se è più comune durante l'infanzia o l'adolescenza. I pazienti presentano edemi bianchi non pruriginosi circoscritti che persistono per 48-72 ore e ricorrono con frequenza variabile. Gli edemi possono interessare l'apparato digerente causando un quadro simile a quello osservato nella sindrome da occlusione intestinale, che si associa a volte ad ascite e shock ipovolemico. In assenza di un trattamento adeguato, l'edema laringeo può causare il decesso del paziente, associandosi a un rischio di mortalità del 25%. Le cure dentali possono causare l'edema laringeo. Gli edemi facciali costituiscono un fattore di rischio per il coinvolgimento laringeo. Sono stati descritti tre tipi di HAE. I tipi 1 e 2 sono dovuti alle anomalie del gene SERPING1, il gene (11q12-q13.1) che codifica per l'inibitore C1 (C1-INH) delle proteasi plasmatiche: il tipo 1 è causato dalla delezione o dall'espressione di un trascritto tronco che causa un difetto quantitativo di C1-INH; il tipo 2 è causato da mutazioni puntiformi, che causano un difetto qualitativo di C1-INH. La trasmissione è autosomica dominante e la maggior parte dei casi è eterozigote. Gli edemi sono causati da un aumento della permeabilità dei vasi sanguigni in risposta all'aumento dei livelli di bradichina da deficit di C1-INH. L'HAE tipo 3 interessa prevalentemente le donne e si aggrava con l'assunzione di contraccettivi estrogenici orali e in corso di gravidanza. L'HAE tipo 3 non è dovuto a un deficit di C1-INH, ma si associa a un aumento dell'attività della chininogenasi che causa un'elevazione dei livelli della bradichina. Alcuni casi si associano alle mutazioni con guadagno di funzione del fattore XII della coagulazione (fattore di Hageman; F12), ma restano da identificare gli altri difetti genetici. La diagnosi di HAE tipo 1 e 2 si basa sul dosaggio delle concentrazioni di C4 e sull'analisi quantitativa e funzionale di C1-INH. La diagnosi di HAE tipo 3 si focalizza invece sul riconoscimento del quadro clinico. I livelli di C4 e C1-INH sono normali. Possono essere proposti il dosaggio dell'attività della chininogenasi e l'analisi delle mutazioni del gene F12. La diagnosi differenziale si pone con l'angioedema acquisito (si veda questo termine), la sindrome da occlusione intestinale e l'angioedema indotto dall'istamina (di origine allergica o non allergica), associato in genere all'orticaria. Si raccomanda lo screening dei familiari, inclusi i soggetti asintomatici. I trattamenti corticosteroidi non sono efficaci. L'acido tranessamico deve essere usato nel trattamento degli episodi modesti, mentre gli attacchi gravi (che implicano l'edema laringeo) devono essere trattati con la somministrazione sottocutanea di icatibant (un antagonista del recettore della bradichina) o per via endovenosa di un concentrato di C1-INH. Il trattamento profilattico con acido tranessamico o danazol può essere proposto ai pazienti che presentano episodi frequenti. In caso di edema laringeo, la prognosi è buona per i pazienti diagnosticati che hanno avuto accesso a un trattamento adeguato. Tuttavia, la significativa morbilità può associarsi a un coinvolgimento dell'apparato digerente, che causa dolori che costringono i pazienti al letto per almeno i 3 giorni successivi all'episodio. *Autore: Dott. L. Bouillet (maggio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare dell'angioedema ereditario

Ospedale Luigi Sacco, MILANO

Pr. CICARDI Marco, Dr. MAGGIONI Lorena

Diagnosi biochimica e molecolare dell'angioedema ereditario

Azienda Universitaria Policlinico - Università degli Studi di Palermo, PALERMO

Dr. ARCOLEO Francesco, Pr. CILLARI Enrico, Sig. GAROFALO Maria

Diagnosi molecolare dell'angioedema ereditario

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Associazioni

AAEE - Associazione Volontaria per la Lotta, lo Studio e la Terapia dell'Angioedema Ereditario - ONLUS

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Angioedema ereditario, tipo 1

ORPHA100050

MIM: 106100

Vedere: Angioedema ereditario

Angioedema ereditario, tipo 2

ORPHA100051

MIM: 106100

Vedere: Angioedema ereditario

Angioedema ereditario, tipo 3

ORPHA100054

MIM: 610618

Vedere: Angioedema ereditario

Angioite allergica granulomatosa

Vedere: Sindrome di Churg-Strauss

Angioite cutanea leucocitoclastica

ORPHA889

MIM: 609817

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale

ARMN - Associazione per le Malattie Reumatiche Infantili

Angioma a "ciuffi"

ORPHA1063

MIM: 607859

L'angioma a "ciuffi" è un tumore vascolare congenito o acquisito, a esordio per lo più prima dei 5 anni, caratterizzato da una proliferazione angiomatosa lenta. Questa definizione è stata utilizzata per la prima volta da Wilson Jones nel 1989, ma i sintomi erano stati già riconosciuti un secolo prima da alcuni autori giapponesi, che avevano usato la definizione di "angioblastoma di Nakagawa" per descrivere questo tumore. La prevalenza non è nota. Sono stati descritti più di 200 casi, ma non tutti i casi diagnosticati sono stati pubblicati. Inoltre, alcuni casi sono stati confusi con gli emangiomi congeniti non involuti. L'angioma a ciuffi è caratterizzato da placche rosse infiltrate, poco definite, alcune infiltrate da papule di colore rosso intenso. In rari casi (di solito congeniti), sono state osservate delle masse tumorali. L'aspetto delle lesioni varia con il tempo; possono essere sensibili al tatto o, addirittura, essere dolorose se sottoposte a traumi. Gli angiomi sono spesso coperti da peli e circondati da un alone più chiaro. La diagnosi si basa sui rilievi istologici, che dimostrano su tutto il derma la presenza di piccoli ciuffi di capillari, disposti in maniera lobula-

re. L'angioma si associa spesso a dilatazione linfatica e fibrosi del derma. L'angioma a ciuffi è un tumore GLUT1-negativo e, per questo, è chiaramente diverso dall'emangioma infantile. Anche se alcuni casi regrediscono spontaneamente, l'evoluzione è spesso cronica. Alcuni di questi angiomi si infiltrano negli arti inferiori e creano progressivamente un ispessimento e un indurimento della cute. Questa sclerosi può raggiungere il muscolo e l'articolazione sottostante, causando significativi problemi funzionali. L'angioma a ciuffi si associa alla sindrome di Kasabach-Merritt (SKM), nella quale la trombopenia può essere fatale. La terapia cortisonica per via generale, l'interferone alfa o la vincristina possono migliorare alcune forme gravi, se il trattamento è prolungato nel tempo. *Autori: Dott. O. Enjolras e Prof. M.P. Vazquez (maggio 2006)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Angioma cavernoso cerebrale ereditario

Vedere: Cavernoma cerebrale ereditario

Angioma cavernoso cerebrale familiare

Vedere: Cavernoma cerebrale ereditario

Angioma serpiginoso familiare

ORPHA95429

MIM: 106050

L'angioma serpiginoso familiare è una malattia cutanea congenita benigna, caratterizzata dalla dilatazione progressiva dei vasi subepidermici. È stata descritta in 2 famiglie. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante o legata all'X. Nella seconda famiglia è stata identificata una mutazione sulla regione Xp11.3-Xq12. I soggetti affetti di questa famiglia avevano anche una papillomatosi dell'esofago, evocativa di una forma lieve di ipoplasia dermica focale (si veda questo termine). *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Angiomatosi cavernosa del cervello

Vedere: Cavernoma cerebrale

Angiomatosi cistica diffusa delle ossa

ORPHA73

MIM: 123880

L'angiomatosi cistica diffusa delle ossa, o sindrome di Gorham-Stout (SGS), è un'osteolisi spontanea e massiva, caratterizzata da una proliferazione locale dei piccoli vasi sanguigni o dei vasi linfatici, che determina la distruzione progressiva e il riassorbimento dell'osso. Si tratta di una condizione rara, sporadica, a eziologia sconosciuta, che di solito colpisce bambini e gli adolescenti, senza differenza tra i sessi. Sono stati descritti meno di 200 casi. Descritta per la prima volta nel 1955, l'eziologia, la prognosi e il trattamento sono ancora incerti. La SGS può interessare una o più ossa, di solito contigue, con un interessamento maggiore del bacino, del cingolo scapolare, della colonna vertebrale, delle costole e del cranio. I primi segni clinici consistono nel dolore, nella tumefazione e nelle fratture spontanee. La progressione dell'osteolisi può arrestarsi in qualunque momento, ma spesso evolve con la perdita completa del tessuto osseo, che viene sostituito da una banda fibrosa, con un'evoluzione drammatica, che ha suggerito il termine di "malattia delle ossa che scompaiono". La diagnosi si basa sulle caratteristiche cliniche, radiologiche e istopatologiche. Di solito la diagnosi viene posta per esclusione; per questo è importante differenziare la SGS dalle osteolisi secondarie alle infezioni, alle infiammazioni, alle malattie endocrine e ai tumori. Al momento non è disponibile nessuna terapia efficace. La presa in carico della SGS com-

prende la terapia chirurgica, la radioterapia e la terapia medica farmacologica: vitamina D, fluoruro di sodio, glicerofosfato di calcio, interferone alfa 2b, bifosfonati (isolati o in associazione). *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Angiomatosi neurocutanea ereditaria

ORPHA1062

MIM: 106070

L'angiomatosi neurocutanea ereditaria è caratterizzata dall'associazione tra lesioni angiomatose cutanee e cerebrali. È stata descritta in meno di 10 famiglie. I segni clinici relativi alle lesioni cerebrali comprendono epilessia, emorragie cerebrali e deficit neurologico focale. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Aniridia

ORPHA77

MIM: 106210

L'aniridia consiste nell'assenza clinica dell'iride (anche se di fatto è presente un accenno del tessuto basale dell'iride, circolare e visibile con gonoscopia), che si accompagna ad ambliopia grave, con nistagmo da ipoplasia della macula. Nel 50-70% dei casi si associa a glaucoma su base disgenetica, che si sviluppa più spesso nel corso dell'adolescenza. La pressione intraoculare deve essere controllata annualmente. Possono essere anche presenti cataratta e alterazioni corneali. L'aniridia da delezione 11p o aniridia tipo 2 è sporadica nel 15% dei casi e si manifesta spesso in forma monolaterale. Nel 20% dei casi si associa al nefroblastoma (tumore di Wilms), soprattutto quando è bilaterale. Nel 15% dei casi si possono associare altre anomalie congenite, come le malformazioni urogenitali e il ritardo mentale. In questo caso si tratta della sindrome di WAGR (tumore di Wilms-aniridia, anomalie-genitourinarie-ritardo mentale). Una lesione genetica è localizzata sul cromosoma 11, in 11p13, dove mappa il gene PAX6, un gene omeotico dell'occhio. Il riscontro di aniridia nell'infanzia necessita un'appropriatezza caratterizzazione che ha lo scopo di definirne se abbia un'origine ereditaria, attraverso l'analisi del cariotipo o un'indagine genetica. Quando viene dimostrata la presenza di una delezione 11p13, è necessario programmare una sorveglianza ecografica annuale. Non sono disponibili terapie specifiche per questo difetto, ma solo interventi da adottare in rapporto alle complicazioni associate. *Autore: Dott. O. Roche (luglio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'aniridia sporadica (gene PAX6)

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Pr. DAMANTE Giuseppe, Dr. LONIGRO Renata

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsatteliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA

Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Associazioni

Associazione Aniridia Italiana

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Aniridia - agenesia della rotula

ORPHA1069

MIM: 106220

È stata descritta aniridia - agenesia della rotula in un bambino, nel padre e nella nonna paterna. La nonna presentava anche cataratta bilaterale e glaucoma. La rotula poteva essere

ipoplasia o aplasia. Questa associazione ha probabilmente un'eredità autosomica dominante. *Autore: Dott. E. Robert Gnansia (dicembre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Aniridia - agenesia renale - ritardo psicomotorio

ORPHA1064

MIM: 206750

In 2 famiglie sono stati descritti fratelli che presentavano un'associazione tra aniridia parziale, glaucoma congenito, telecantho, bozze frontali, agenesia renale monolaterale e ritardo mentale. I genitori non erano consanguinei, ma è probabile una trasmissione autosomica recessiva. Potrebbe essere utile ricercare la presenza di eventuali anomalie del cromosoma 11p13, in considerazione della delezione di questa regione nei pazienti con sindrome WAGR (tumore di Wilms-aniridia-anomalie-genitourinarie-ritardo mentale). *Autore: Dott. E. Robert Gnansia (dicembre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Aniridia - atassia cerebellare - ritardo mentale

ORPHA1065

MIM: 206700

In una decina di famiglie è stata descritta una rara associazione tra aniridia - atassia cerebellare - ritardo mentale. Nella maggior parte delle famiglie era affetta più di una persona, in particolare soggetti di sesso femminile. Questa sindrome, definita con il nome dell'autore che per primo l'ha descritta, Gillespie, è nosologicamente distinta dalla sindrome di Marinesco-Sjögren, che presenta cataratta congenita, oltre ad atassia cerebellare e ritardo mentale, ed è anche distinta dall'aniridia autosomica dominante. La diagnosi di sindrome di Gillespie deve essere sospettata nel bambino, in presenza di ipotonia con pupille fisse e dilatate. L'aniridia è visibile alla nascita e l'anomalia dell'iride è specifica e patognomica. Una diagnosi presuntiva può essere posta nei primi mesi di vita quando, con l'esame con lampada a fessura, il confine della porzione pupillare dell'iride presenta caratteristiche estremità "festonate", con proiezioni dell'iride sulla superficie anteriore del cristallino, ad intervalli regolari. Va notato che nella sindrome di Gillespie il cristallino e la cornea sono chiari, mentre i pazienti con aniridia isolata presentano di solito cataratta congenita e opacità corneali. Il ritardo mentale è costante; le tappe dello sviluppo sono ritardate e sono presenti difetto di coordinazione, tremore intenzionale e parola scandita. La motricità può migliorare con l'età. In un caso erano presenti stenosi polmonari congenite e malformazione dell'elice. La risonanza magnetica può evidenziare atrofia cerebrale e cerebellare, con alterazioni leucodistrofiche, suggerendo che il sistema nervoso centrale sia ampiamente coinvolto nei pazienti. Anche se alcune famiglie sono compatibili con la trasmissione autosomica dominante, la sindrome di Gillespie è più probabilmente una condizione autosomica recessiva. L'analisi del gene PAX6 è utile per differenziare la sindrome di Gillespie dall'aniridia autosomica dominante. Per identificare il difetto genetico, è necessario eseguire il cariotipo e ricercare eventuali traslocazioni de novo. *Autore: Dott. E. Robert Gnansia (dicembre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Aniridia - ptosi - ritardo mentale - obesità

ORPHA1067

È stata descritta un'unica volta, in una donna e nei suoi 2 bambini, l'associazione di varie anomalie oculari, compresa

l'aniridia parziale o completa, la ptosi, il nistagmo oscillatorio, il panno corneale, la persistenza della membrana pupillare, le opacità corneali e l'ipoplasia della fovea. I 3 pazienti avevano un'acuità visiva di 20/200. Il quadro oculare si associava ad altre anomalie sistemiche, come l'obesità e il ritardo mentale nei 2 bambini e l'alopecia, le anomalie cardiache e aborti spontanei ricorrenti nella madre. La storia familiare ha evidenziato nella nonna materna caratteristiche oculari sovrapponibili. Questo insieme di segni probabilmente rappresenta una variante dell'aniridia rara e apparentemente dominante. *Autore: Dott. E. Robert Gnansia (dicembre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anisachiasi

ORPHA1070

L'anisachiasi è una parassitosi cosmopolita causata dalle larve di nematodi (vermi circolari), parassiti dei mammiferi marini. Il contagio è causato dall'ingestione di pesce crudo, poco cotto, affumicato o marinato in casa. Questa malattia è presente soprattutto in Giappone e nel nord Europa. I criteri principali per la diagnosi sono i dolori addominali e l'ipereosinofilia; la diagnosi viene confermata con metodi endoscopici, istologici e/o sierologici. La prevenzione si basa sulla cottura del pesce o sul suo congelamento per almeno 24 ore a -20°C. *Autore: Dott. L. Paris (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anoftalmia - anomalie cardiache e polmonari - ritardo mentale

ORPHA91129

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra anoftalmia, displasia alveolare capillare, cardiopatia congenita o ernia diaframmatica e deficit cognitivo. È stata descritta in 4 soggetti appartenenti a 2 famiglie consanguinee. La sindrome sembra essere dovuta alle mutazioni omozigoti del gene STRA6. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anoftalmia - anomalie ipotalamiche - insufficienza ipofisaria

ORPHA1102

Sono stati descritti circa 30 bambini con anoftalmia bilaterale o microftalmia e malformazioni cerebrali, che coinvolgono l'ipotalamo e l'ipofisi e causano difetti endocrini multipli: diabete insipido, bassa statura da deficit dell'ormone della crescita e ipogonadismo. Sono stati anche descritti palatoschisi, labiopalatoschisi, anomalie delle orecchie e aplasia cutanea. Un bambino presentava anche atresia esofagea. La risonanza magnetica cerebrale può evidenziare anomalie delle strutture della linea mediana: ipotalamo spesso, peduncolo ipofisario stretto, ventricoli deformati talvolta con corteccia cerebrale sottile. I bambini che sopravvivono oltre il primo anno presentano ritardo psicomotorio e epilessia. Quasi tutti i casi sono sporadici, anche se in due di essi è stata riportata familiarità per l'anomalia oculare. È stato suggerito che la sindrome sia dovuta al mosaicismo per un gene letale, ma la continuità e la simmetria delle lesioni rendono questa ipotesi poco plausibile. Un dato interessante è che in tre casi di anoftalmia bilaterale e insufficienza ipotalamo-ipofisaria era presente una delezione interstiziale del cromosoma 14q22. È stato suggerito che il gene BMP-4, un fattore di crescita che appartiene alla famiglia TGF β , che mappa su 14q22-q23, abbia un ruolo nello sviluppo dell'ipofisi e dell'occhio. Negli altri pazienti con anoftalmia e difetti della linea mediana, non è stata descritta nessuna delezione interstiziale, ma si potrebbe sospettare che non siano state applicate sistema-

ticamente tecniche di citogenetica idonee a identificare la microdelezione. Sembra che vi sia una prevalenza di maschi, ma il numero dei casi sino ad oggi descritti non consente di trarre conclusioni. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (febbraio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anoftalmia - ipoplasia polmonare

Vedere: Sindrome di Matthew-Wood

Anoftalmia - megalocornea - cardiopatia - anomalie scheletriche

ORPHA1101

L'associazione tra gravi anomalie oculari e altre malformazioni è stata riportata in una fratria nata da genitori consanguinei (cugini di secondo grado). Il primo bambino presentava anoftalmia sinistra con blefarofimosi e coloboma parziale dell'occhio destro. Il secondo presentava buftalmo bilaterale, megalocornea, aniridia destra, distacco retinico bilaterale, proliferazione fibrosa e un elevato grado di miopia. Il bambino presentava diverse altre anomalie: ipoplasia muscolare, ritardo di crescita, dolicocefalia, asimmetria del cranio con depressione occipitale destra e sopra-orbitale sinistra, orecchie displastiche, prognatismo con mascella ipoplasica, palato ogivale e filtro lungo. Aveva un torace a "botte" e l'ecocardiografia mostrava prollasso delle valvole atrioventricolari, con insufficienza mitrale e tricuspoidale. Il bambino presentava anche ernia ombelicale, ernia inguinale destra, criptorchidismo bilaterale, scoliosi grave e camptodattilia bilaterale con deviazione ulnare di tutte le dita. Il terzo caso era una bambina nata morta con anoftalmia sinistra, camptodattilia bilaterale, piedi torti e difetto cardiaco. La madre dei fratelli presentava clinodattilia del V dito della mano, ma nessuna altra anomalia è stata trovata nell'albero genealogico. I cariotipi dei genitori e dei bambini erano normali. Sono noti numerosi pazienti con difetti congeniti associati ad anoftalmia. Questa famiglia rappresentava probabilmente un esempio di una malattia autosomica recessiva a espressione variabile. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (febbraio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anoftalmia/microftalmia - atresia esofagea

ORPHA77298

MIM: 206900

La sindrome anoftalmia/microftalmia - atresia esofagea appartiene al gruppo delle microftalmie sindromiche ed è caratterizzata dall'associazione tra anoftalmia o microftalmia mono- o bilaterale ed atresia esofagea con o senza fistula tracheo-esofagea. La prevalenza non è nota, ma ad oggi sono stati descritti in letteratura meno di 30 casi (maschi e femmine). Le anomalie genitali (ipopspadia, micropene e/o criptorchidismo) sono riportate nella maggior parte dei pazienti maschi. Sono state descritte diverse altre anomalie associate, che comprendono difetti di sviluppo del sistema nervoso centrale, difetti cardiaci, anomalie vertebrali, difetti di crescita, ipoacusia neurosensoriale, ipoplasia dell'ipofisi anteriore e ipogonadismo ipergonadotropo. In alcuni casi lo sviluppo intellettivo è normale, ma è stato descritto ritardo psicomotorio da lieve a grave. La trasmissione è autosomica dominante e la sindrome è causata da mutazioni in eterozigosi o delezioni nel gene SOX2 (3q26.3-q27). *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anoftalmia - microftalmia isolata

ORPHA2542

MIM: 251600

L'anoftalmia e la microftalmia isolata sono caratterizzate, rispettivamente, dall'assenza di un occhio e dalla presenza di un occhio più piccolo all'interno dell'orbita. La prevalenza combinata alla nascita di queste condizioni nella popolazione è superiore a 1/33.000; la microftalmia viene riportata in oltre l'11% dei bambini ciechi. L'imaging cranico a alta risoluzione, gli esami postmortem e gli studi genetici suggeriscono che queste condizioni rappresentino un continuum fenotipico. L'anoftalmia e la microftalmia possono essere isolate o associate ad una sindrome (un terzo dei casi). L'anoftalmia e la microftalmia hanno un'etiologia complessa, con cause note ambientali, mendeliane e cromosomiche. Possono essere presenti duplicazioni cromosomiche, delezioni e traslocazioni. Tra le cause mendeliane, il gene SOX2 rappresenta il principale gene-malattia. Altri geni implicati sono PAX6, OTX2, CHX10 e RAX. Le mutazioni di SOX2 e di PAX6 possono causare anomalie nell'induzione del cristallino. In alcuni pazienti con microftalmia, sono state osservate mutazioni di FOXE3, associate all'agenesia del cristallino. OTX2, CHX10 e RAX hanno un'espressione retinica e possono causare anomalie della differenziazione retinica, che causano anoftalmia/microftalmia. Anche i fattori ambientali hanno un ruolo nella malattia. Tra di essi, le più comuni sono le infezioni in corso di gravidanza, ma anche il deficit materno di vitamina A, l'esposizione ai raggi X, l'abuso di solventi e l'esposizione alla talidomide. La diagnosi può essere pre- o postnatale e si basa sull'associazione dei segni clinici, sull'imaging (ultrasonografia e TC/RM) e sulle analisi genetiche. La consulenza genetica è complicata dall'ampia gamma dei geni correlati con questi difetti e dall'ampia variabilità dell'espressione clinica. La diagnosi differenziale si pone con il criptoftalmia, la ciclopia, la sinoftalmia e l'occhio cistico congenito. I pazienti sono spesso trattati da equipe multidisciplinari, che comprendono oftalmologi, pediatri e/o genetisti clinici, in particolare nei casi sindromici. Il trattamento mira al miglioramento, nei limiti del possibile, della vista residua e della cosmesi attraverso la stimolazione sia del tessuto molle che della crescita dell'orbita ossea. La microftalmia lieve-moderata viene trattata in maniera conservativa con i conformeri. La microftalmia e l'anoftalmia grave sono trattate con altre strategie rimodellanti di sostituzione del volume endo-orbitale (con trapianti, espansori e trapianti dermo-lipidici) e di ricostruzione dei tessuti molli. Il potenziale visivo nei pazienti affetti da microftalmia dipende dallo sviluppo retinico e da altre caratteristiche oculari. *Autori: Dott. A.S. Verma e Dott. R. FitzPatrick (novembre 2007)*. Tratto da Anophthalmia and microphthalmia. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:47.

Laboratori

Diagnosi molecolare della anoftalmia (gene SOX2)
Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Anoftalmo con anomalie degli arti

Vedere: Sindrome oftalmoacromelica

Anomalia acrorenale - displasia ectodermica - diabete

Vedere: Sindrome AREDYLD

Anomalia acro-toraco-renale

ORPHA956

L'anomalia acro-toraco-renale è un'associazione tra un'anomalia urogenitale e la sindrome di Poland. La sindrome di Poland consiste nell'assenza congenita dei principali muscoli pettorali, con anomalie omolaterali delle dita e del cingolo scapolare. La sindrome presenta le seguenti anomalie urogenitali: agenesia renale, ipoplasia renale, duplicazione dell'ap-

parato collettore, ureterocele, reflusso ureterale, ipospadia, criptorchidismo, sindrome della giunzione uretero-pelvica; nella maggior parte dei casi sono omolaterali alle altre anomalie. Le anomalie acro-toraco-renali sono molto rare, essendo stati descritti solo una dozzina di casi. Analogamente alla sindrome di Poland, i bambini sono più colpiti rispetto alle bambine. L'eziologia non è nota. L'intelligenza è normale; la prognosi è spesso buona e la gravità della disabilità varia da caso a caso. La presa in carico multidisciplinare deve essere adattata a ciascun bambino (urologica, nefrologica, ortopedica, pediatrica, ecc.). Il trattamento ortopedico prevede vari interventi chirurgici e/o l'applicazione di protesi. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anomalia congenita del pericardio ORPHA2846

L'agenesia congenita e le lesioni cistiche sono le due principali anomalie congenite del pericardio. L'assenza di pericardio può essere totale o parziale. La forma completa in genere non è sintomatica e viene diagnosticata per caso. La forma incompleta interessa soprattutto il cuore sinistro (80%) e può causare ernia e, probabilmente, anche lo strozzamento di parti del cuore sinistro. I pazienti sintomatici lamentano sincope, dolore al torace o aritmie. La morte può essere causata dalla torsione delle grandi arterie, costrizione di un'arteria coronarica o ernia e/o strozzamento dell'orecchietta dell'atrio sinistro. La radiografia del torace dimostra che il cuore è dislocato a sinistra, e sporge posteriormente nella forma completa. L'erniazione dell'orecchietta dell'atrio sinistro è spesso interpretata come un ingrossamento dell'arteria polmonare. Attraverso l'ecocardiografia è possibile evidenziare un movimento eccessivo del cuore e l'ingrossamento dell'orecchietta dell'atrio sinistro. Solo la risonanza magnetica e la tomografia computerizzata possono rivelare il difetto del pericardio. La vera frequenza dei difetti del pericardio non è nota. Il trattamento consiste nell'allargare il difetto o nella sua chiusura con un patch, a seconda delle sue dimensioni. Solo di rado è necessaria la terapia chirurgica, in presenza di agenesia completa del pericardio. Le cisti congenite non maligne comprendono il teratoma del pericardio, il linfangioma cistico, le cisti broncogene e quelle del celoma. Si localizzano di solito alla base del cuore e causano la compressione dei grandi vasi. L'ecocardiografia può documentare la lesione cistica. La tomografia computerizzata e la risonanza magnetica evidenziano l'estensione e la localizzazione delle cisti. Nei pazienti sintomatici può essere necessaria la resezione, che è risolutiva. *Autore: Dott. H.P. Gildein (gennaio 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anomalia della pigmentazione - ectrodattilia - ipodonzia

Vedere: Sindrome ADULT

Anomalia dell'arco aortico - dismorfismi - ritardo mentale ORPHA1110

MIM: 107500

L'associazione tra arco aortico destroposto, ritardo mentale e facies caratteristica è stata descritta solo in una famiglia nella quale la madre e 3 dei suoi figli erano affetti. Tre soggetti mostravano all'esame radiografico, dopo un pasto di bario, alcune incisure sull'esofago, che suggerivano la presenza di un legamento arterioso sinistro o un'anomala posizione dell'arteria succlavia sinistra. Due pazienti presentavano microcefalia.

La madre aveva avuto 2 altre gravidanze esitate in un nato morto con anencefalia e in un neonato morto a 10 mesi con cardiopatia congenita e microcefalia. Verosimilmente questa associazione viene ereditata in maniera autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anomalia della valvola tricuspide di Ebstein

Vedere: Malformazione di Ebstein

Anomalia delle mani simile all'artrogriposi - sordità neurosensoriale ORPHA1144

MIM: 108200

Questa sindrome è caratterizzata da anomalie delle mani, simili all'artrogriposi, e da sordità neurosensoriale. È stata descritta in una sola famiglia. È stata osservata una trasmissione maschio-maschio. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Anomalia di Axenfeld-Rieger - idrocefalo - anomalie scheletriche ORPHA1220

MIM: 109120

Questa sindrome è caratterizzata da anomalie oculari tipo Axenfeld-Rieger, assenza di alcuni muscoli oculari, proptosi, ipertelorismo, idrocefalo comunicante, dismorfismi facciali e anomalie scheletriche. L'intelligenza è normale. È stata descritta in 1 donna e nei suoi 2 figli. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anomalia di Peters ORPHA708

MIM: 604229

L'anomalia di Peters o glaucoma congenito di Peters è dovuto a un'anomalia dello sviluppo embrionale di origine genetica, che si manifesta al momento della migrazione delle creste neurali mesencefaliche alla fine della 3ª settimana di vita intrauterina. Questa anomalia provoca un glaucoma secondario a disgenesia delle trabecole. Il coinvolgimento è spesso bilaterale. Possono mancare la membrana di Descemet e l'endotelio al centro della cornea; questo provoca opacizzazione della porzione centrale della cornea con sinechie irido-corneali, che si estendono dal centro dell'iride all'opacizzazione centrale. La camera anteriore è stretta, a volte con aderenze al cristallino. Si può associare anche la cataratta. Possono essere presenti dismorfismi facciali e ipospadia. Questa anomalia ha un'eredità autosomica recessiva. Il trattamento del glaucoma e della cataratta, se presente, deve essere completato con una cheratoplastica, a causa del coinvolgimento della cornea. *Autore: Dott. O. Roche (luglio 2005)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Anomalia di Rieger

Vedere: Anomalia di Rieger-Axenfeld

Anomalia di Rieger-Axenfeld

ORPHA91483

MIM: 137600

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Anomalia di Uhl

ORPHA3403

MIM: 107970

L'anomalia di Uhl è caratterizzata dall'assenza del miocardio del ventricolo destro, con apposizione secondaria dell'endocardio e dell'epicardio. È stata spesso confusa con la displasia aritmogena del ventricolo destro. L'anomalia di Uhl è raramente familiare. Sembra essere congenita, ma solo di rado si associa ad altre malformazioni cardiache. La malattia si presenta di solito con insufficienza cardiaca congestizia, a volte con aritmia o blocco cardiaco. L'anomalia di Uhl è estremamente rara e non è possibile stimarne la prevalenza. Una pubblicazione nel 1993 aveva identificato 84 casi, a partire dall'inizio del 20esimo secolo. L'eziologia non è stata ancora definita con chiarezza. La diagnosi è in genere suggerita dall'ecocardiografia o da tecniche più sofisticate di imaging. La presa in carico medica dell'insufficienza cardiaca congestizia o delle aritmie si basa su cure palliative; tuttavia, la chirurgia, compreso il trapianto cardiaco, offre l'unica speranza di sopravvivenza a lungo termine. *Autore: Dott. L. Gerlis (gennaio 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anomalie auricolo-oculari - labioschisi ORPHA71270

Questa sindrome è caratterizzata da anomalie delle orecchie e labioschisi con o senza palatoschisi. Sono stati descritti solo due casi. Uno dei pazienti presentava anche miopia, nistagmo e un'alterata pigmentazione retinica. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anomalie cardiache - eterotassia ORPHA137628

Questa sindrome è caratterizzata da miocardio ventricolare non compatto, bradicardia, stenosi della valvola polmonare e difetto del setto atriale tipo ostium secundum. Sono anche presenti difetti della sequenza di lateralizzazione. La sindrome è stata descritta in 9 soggetti appartenenti a 3 generazioni della stessa famiglia. La trasmissione è autosomica dominante ed è stata osservata concatenazione con il cromosoma 6p24.3-21.2. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anomalie degli arti, del cranio e del cuoio capelluto

Vedere: Sindrome di Adams-Oliver

Anomalie dei capelli - fotosensibilità - ritardo mentale

ORPHA1408

MIM: 234030

Le anomalie dei capelli - fotosensibilità - ritardo mentale, o sindrome di Calderon-Gonzalez-Cantù, è caratterizzata dall'associazione tra capelli, sopracciglia e ciglia ispidi, ruvidi, radi e fragili, con fotosensibilità e ritardo mentale non progressivo, in assenza di un'anomalia metabolica nota. È stata

descritta nelle 3 figlie di una coppia di genitori consanguinei. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anomalie dei dotti Mülleriani - anomalie degli arti

ORPHA2491

MIM: 146160

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra anomalie dei dotti Mülleriani e alcune anomalie distali degli arti. È stata descritta in 5 soggetti della stessa famiglia. Le femmine presentavano difetti che variavano dalla vagina setta alla duplicazione completa dell'utero e della vagina, mentre i maschi avevano un micropene. Le anomalie degli arti variavano dalla polidattilia postassiale all'ipoplasia grave degli arti superiori con mani a "chela di aragosta". La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anomalie dell'arco aortico

ORPHA1132

Le anomalie dell'arco aortico si possono presentare in forma diversa. Originano da anomalie dello sviluppo di uno o più componenti del sistema dell'arco faringeo embrionale e rappresentano meno dell'1% di tutti i difetti cardiaci congeniti. Queste anomalie si manifestano con un'analogia frequenza nei due sessi, senza alcuna predominanza geografica o etnica. Esistono 5 gruppi principali di anomalie anatomiche dell'arco: arco aortico doppio, arco aortico destro con ramificazione a immagine speculare (per esempio normale), arco aortico destro con ramificazione anomala, arco aortico sinistro con ramificazione anomala e arco aortico cervicale. Le anomalie dell'arco aortico si associano alla delezione cromosomica 22q11 in circa il 20% dei pazienti. Dal punto di vista clinico, le anomalie dell'arco aortico si dividono tra quelle che causano (o possono causare) e quelle che non causano anomalie fisiologiche. Le anomalie fisiologiche correlate alle anomalie dell'arco aortico comprendono la compressione tracheo-bronchiale, la compressione esofagea e quadri anomali di flusso ematico. La localizzazione e la gravità della compressione varia in rapporto alla configurazione della lesione. Una diagnosi tempestiva e il trattamento di queste anomalie congenite possono salvare la vita dei pazienti. La divisione chirurgica dell'anello vascolare è indicata in ogni paziente che presenti sintomi da compressione delle vie aeree o dell'esofago. *Autori: Dott. D.B. McElhinney e Dott. E. Goldmuntz (giugno 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anomalie delle vie biliari - insufficienza renale

ORPHA3438

MIM: 210550

Questa sindrome è caratterizzata da insufficienza renale tubulare, ittero colestatico, suscettibilità alle infezioni, ritardo staturponderale e anomalie multiple congenite. È stata osservata in 6 bambini maschi di 3 famiglie, due delle quali consanguinee. La trasmissione è autosomica dominante, oppure legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anomalie dello sviluppo - sordità - distonia

ORPHA79107

MIM: 607371

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra malformazioni della linea mediana, ipoacusia neurosensoriale e sindrome distonica generalizzata a esordio tardivo. Sono stati descritti due gemelli monozioti affetti. La sindrome è causata da una mutazione puntiforme nonsense nel gene che codifica per la beta-actina, un'isoforma non muscolare dell'actina. Le mutazioni nelle isoforme non muscolari dell'actina si possono associare ad anomalie dello sviluppo e disturbi neurologici, come la distonia. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anomalie digitali con rime palpebrali corte e atresia dell'esofago o del duodeno

Vedere: Sindrome oculo-digito-esofago-duodenale

Anonichia con pigmentazione delle pieghe di flessione

ORPHA69125

MIM: 106750

Questa sindrome è caratterizzata da anonichia e anomalie cutanee (iper- e ipopigmentazione ascellare e inguinale, cute secca a livello del palmo delle mani e della pianta dei piedi, con dolore e fissurazioni sulla pianta del piede). È stata descritta in una donna e nei suoi 2 figli. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Anonichia - ipoplasia delle falangi distali

ORPHA1487

MIM: 106995

L'anonichia - ipoplasia delle falangi distali, o sindrome di Cooks, è una rara malattia descritta in 11 casi. È caratterizzata da anomalie ungueali variabili tra l'oncodistrofia (unghe distrofiche) e l'anonichia (agenesia delle unghie), associate a brachidattilia (accorciamento delle dita) del V dito e digitalizzazione dei pollici (trifalangismo). Le falangi distali delle mani e dei piedi sono o assenti o ipoplasiche. Tra gli 11 casi descritti, 7 soggetti su 2 generazioni appartenevano alla stessa famiglia, compreso un caso di trasmissione maschio/maschio; gli altri 4 pazienti erano distribuiti su 3 generazioni, con un esempio di trasmissione maschio/maschio. Questo suggerisce una trasmissione autosomica dominante. La sindrome deve essere differenziata da altri difetti delle unghie, come l'anonichia-oncodistrofia autosomica dominante, senza modificazioni ossee, con ipoplasia ungueale progressiva dal pollice al mignolo, con anonichia, spesso presente nel II e III dito; infatti, nella sindrome di Cooks l'ipoplasia ungueale del pollice progredisce fino alla totale assenza ungueale nel IV e nel V dito. Nella brachidattilia autosomica dominante associata ad assenza delle falangi medie e ipoplasia ungueale, sono caratteristiche le modificazioni delle falangi medie. Nell'anonichia con ectrodattilia, le anomalie delle dita sono asimmetriche, compresa l'agenesia di una o più dita. Nella "distrofia delle 20 unghie", la distrofia ungueale progredisce con l'età, mentre nella sindrome di Cooks i segni ungueali sono presenti fin dalla nascita. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica
RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Anonichia - microcefalia

ORPHA1094

MIM: 607214

Sono stati descritti quattro casi di anonichia (assenza delle unghie) associata a microcefalia, in 3 fratelli iraniani (2 maschi e una femmina) e in un loro cugino di primo grado; l'intelligenza e la forma della testa erano normali. I pazienti presentavano anche aumento degli spazi interdigitali, clinodattilia del V dito e linea delle 4 dita su entrambi i palmi. Un quinto caso di anonichia-microcefalia, associato a ectrodattilia è stato osservato in Turchia. Probabilmente, questa associazione ha un'eredità autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anorchidia bilaterale

Vedere: Agenesia gonadica XY

Anoressia nervosa genetica

ORPHA36297

L'anoressia nervosa genetica è una patologia complessa e multifattoriale dell'alimentazione. Colpisce prevalentemente ragazze adolescenti ed è presente in tutti i Paesi sviluppati e in tutte le classi socioeconomiche. La prevalenza nei Paesi sviluppati è circa 1/1.000; quindi non è una malattia rara. Sono stati definiti 2 tipi di anoressia nervosa: (1) tipo restrittivo, nel quale i pazienti si impongono una grave limitazione dell'introito di cibo e (2) tipo abbuffata/epurazione, nel quale i pazienti compensano periodi di introito di cibo con vomito, abuso di lassativi, diuretici o esercizio eccessivo. I pazienti possono presentare perdita di peso estremo, disidratazione, debolezza, depressione e disordini distimici (50% dei casi), nausea, perdita dei capelli e affaticamento. La malnutrizione porta a deficit proteico, ipoglicemia, deficit vitaminico, disturbi neuroendocrini (ritardo della pubertà, amenorrea, anovulazione, bassi livelli di estrogeni, aumento dell'ormone della crescita, diminuzione dell'ormone antidiuretico, ipercarotenemia, ipotermia, ridotti livelli di gonadotropine e ipogonadismo), e insufficienza sistemica multiorganica (interessamento cardiovascolare, renale e gastrointestinale). Fattori genetici, psicologici, socioculturali, nutrizionali, neurochimici e ormonali sembrano predisporre, scatenare o mantenere la condizione. Inoltre, sono stati condotti 175 studi di associazione su 128 polimorfismi correlati con 43 geni. Le associazioni più forti sono state trovate con 5 geni coinvolti nella regolazione dell'umore (BDNF, SK3), dei centri della ricompensa (COMT, OPRD) e dell'appetito (BDNF e AGRP) ma questi studi attendono conferma e, ad oggi, è in corso uno studio di associazione genome-wide (GWAS). I quattro criteri diagnostici per l'anoressia nervosa nel DSM-IV (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali - quarta edizione) sono: (a) rifiuto di mantenere il peso corporeo ai livelli o intorno al peso minimo normale, (b) intensa paura di prendere peso o diventare grassi anche quando sono sottopeso, (c) falsa percezione del peso, delle dimensioni o della forma del corpo (d) nelle donne dopo il menarca, amenorrea che dura da almeno 3 mesi consecutivi. Dovrebbero essere inoltre eseguite analisi biochimiche e radiografiche ed un ECG per evidenziare complicazioni sistemiche multiorgano. La diagnosi differenziale include le altre cause psicologiche di malnutrizione, perdita di peso e amenorrea. Il trattamento è complesso e si dovrebbe focalizzare sui bisogni medici, nutrizionali e psicologici del paziente. In alcuni casi è necessaria l'ospedalizzazione per stabilizzare le condizioni potenzialmente mortali. Circa il 50% dei pazienti recupera con il trattamento. La mortalità è comunque alta (10% per decade), più spesso dovuta al suicidio che alle complicazioni della malnutrizione. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anosmia congenita isolata

ORPHA88620

MIM: 107200

Questa sindrome è caratterizzata da anosmia totale o parziale. Sono stati descritti 15 pazienti. L'anosmia è dovuta a un'anomalia di sviluppo dei bulbi olfattivi o alla sostituzione dell'epitelio olfattivo con l'epitelio respiratorio. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante a penetranza incompleta. L'anosmia congenita isolata può essere presente nei genitori dei soggetti affetti dalla sindrome di Kallmann (si veda questo termine). *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Anotia

ORPHA93976

MIM: 600674

Associazioni

Fedra ONLUS

AOA1

Vedere: Atassia - aprassia oculomotora tipo 1

Aplasia congenita bilaterale dei vasi deferenti

ORPHA48

MIM: 277180

L'aplasia congenita bilaterale dei vasi deferenti (CBAVD) è trasmessa come carattere autosomico recessivo e colpisce 1/1.000 maschi. È responsabile del 6-8% dei casi di azoospermia ostruttiva. È presente inoltre nel 98% dei maschi affetti da fibrosi cistica. I pazienti infertili con CBAVD producono piccoli volumi (<1 ml) di sperma acido (pH 7.0) e azoospermico. Nel 1990 uno studio francese ha identificato un'alta frequenza della mutazione delta-F508 nel gene CFTR (42%) in una popolazione di maschi infertili con CBAVD, suggerendo che questa patologia potesse essere una forma genitale della fibrosi cistica. In seguito, un'analisi estesa ai 27 esoni del gene CFTR (responsabile della fibrosi cistica) ha sottoclassificato i pazienti CBAVD in 4 gruppi; 1) pazienti con 2 mutazioni nel gene CFTR (19%); 2) pazienti con una mutazione nel gene CFTR e con l'allele IVS8-5T in trans (33%); 3) pazienti con una mutazione nel gene CFTR o con l'allele IVS8-5T (27%) e 4) pazienti senza mutazione nel gene CFTR e privi dell'allele 5T (21%). Questi dati hanno importanti risvolti sulla consulenza genetica: il metodo della microiniezione intracitoplasmatica di un singolo spermatozoo ha risolto con successo il problema dell'infertilità maschile. Comunque, l'identificazione di una mutazione CFTR nei pazienti con CBAVD implica che dovrebbe sempre essere cercata un'eventuale mutazione di CFTR nelle partner dei pazienti, e se venisse identificata, si potrebbe proporre la diagnosi preimpianto o la diagnosi prenatale. *Autore: Dott. T. Bienvu (febbraio 2005)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'aplasia congenita bilaterale dei vasi deferenti (gene CFTR)**

Azienda Ospedaliera "San Paolo" - Università degli Studi di Milano, MILANO

Pr. BOSARI Silvano, Pr. COGGI Guido, Dr. GRAZIANI Daniela

Diagnosi molecolare dell'aplasia congenita bilaterale dei vasi deferenti

Istituto di Diagnostica Clinica Proda, ROMA

Dr. FREZZA Katia, Dr. SABBADINI Guglielmo, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi molecolare dell'aplasia congenita bilaterale dei vasi deferenti (gene CFTR)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. ARDUINO Carlo, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare dell'aplasia congenita bilaterale dei vasi deferenti

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi molecolare dell'aplasia congenita bilaterale dei vasi deferenti

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA

Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Aplasia congenita e displasia della tibia con perone intatto

Vedere: Emimelia tibiale

Aplasia cutanea circoscritta del vertice

ORPHA1114

MIM: 107600

L'aplasia cutanea circoscritta del vertice (ACCV) è un difetto raro, che ha una prevalenza inferiore a 1/5.000 nati; tuttavia questo dato è difficilmente valutabile a causa della gravità variabile con cui si presenta il difetto. Le possibili cause dell'ACCV sono le infezioni, le malformazioni vascolari, l'amniogenesi, i teratogeni e i fattori genetici, ma non è stata proposta nessuna teoria unificante. Le cause vascolari comprendono il diabete o l'ipotensione materna, che possono ostacolare la circolazione ematica nei capillari del cuoio capelluto, i più sottili di tutto il corpo. Alcuni casi sono stati attribuiti ad adesioni amniotiche del vertice, mentre altri sono stati correlati a farmaci potenzialmente teratogeni: antipertensivi appartenenti alla categoria degli ACE-inibitori, farmaci sintetici antitiroidei, carbamazolo e metimazolo e acido valproico. Sono stati descritti rari casi di ricorrenza familiare, che suggeriscono una trasmissione autosomica dominante o, occasionalmente, recessiva. Questo difetto si associa spesso ad anomalie della cute, degli occhi, dell'orecchio-naso-collo e degli arti, difetti cardiovascolari, gastrointestinali, genito-urinari, del sistema nervoso centrale e a sindromi malformative, che comprendono le anomalie cromosomiche (soprattutto la trisomia 13), la sindrome di Adams-Oliver, la sindrome di Bart, la sindrome di Johanson-Bilzard e la sindrome EEC (si vedano questi termini). Esistono varianti bollose dell'ACCV, con quadri istologici identici a quelli presenti negli encefaloceli e nei meningoceli, che avvalorano l'ipotesi che questa variante dell'aplasia cutanea rappresenti la forma frusta di un difetto di chiusura del tubo neurale. Il difetto cutaneo di solito si presenta come un difetto ovale o circolare, ben delimitato sul vertice del cuoio capelluto, singolo o multiplo, da 1 a 10 cm di diametro. L'ACCV si può anche presentare sotto forma di un difetto di spessore del cranio, del cuoio capelluto e della dura madre. Le lesioni superficiali possono guarire spontaneamente con trattamenti locali della ferita e antibiotici, oppure con medicazioni frequenti. La cicatrizzazione di solito avviene entro 3 mesi. Tuttavia nei pazienti con difetti ampi del cranio e del cuoio capelluto esiste un concreto rischio di infezione ed emorragia. Non esistono linee guida per il trattamento, ma la strategia per la presa in carico dovrebbe dipendere dalle dimensioni del difetto e dalle condizioni fisiche del bambino. Nel caso di difetti ampi viene prediletto il trattamento chirurgico precoce, per prevenire le complicazioni, come le emorragie e le infezioni. Una sufficiente copertura della cute può essere ottenuta con la rotazione di lembi del cuoio capelluto e, se necessario, con innesti cutanei aggiuntivi. Può essere indicata la ricostruzione estetica in uno stadio successivo. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Aplasia cutanea congenita, autosomica recessiva

Vedere: Aplasia cutanea congenita - linfoangectasia intestinale

Aplasia cutanea congenita degli arti, forma recessiva

ORPHA1115

MIM: 600360

L'assenza congenita della cute a livello degli arti superiori o inferiori è stata descritta in 6 soggetti (5 maschi e una femmina) in 3 fratrie della stessa famiglia. Le lesioni sono guarite spontaneamente esitando in un aspetto simile a quello delle cicatrici ipotricotiche delle vecchie ustioni. Nei 6 casi, un padre affetto, che si era sposato con una consanguinea, aveva avuto un figlio affetto (pseudodominanza). Non erano colpiti né il tronco, né il cranio. Probabilmente l'eredità è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Aplasia cutanea congenita - linfangectasia intestinale

ORPHA1116

MIM: 207731

L'aplasia cutanea congenita (ACC) è un raro difetto della cute, che generalmente si localizza a livello del vertice. È stata descritta in associazione ad altre anomalie, tra le quali la linfangectasia intestinale (IL), in 2 fratelli. Alla nascita, il probando presentava ACC del vertice e edema, che è persistito per 6 mesi. A 3 anni era presente edema generalizzato e sono stati riscontratiipoproteinemia e linfopenia. Un'analisi radioisotopica e una biopsia del piccolo intestino hanno confermato la diagnosi di IL. Una dieta priva di grassi ad alto contenuto di trigliceridi a catena media ha ridotto la sintomatologia clinica e ha normalizzato le analisi di laboratorio. Un fratello, nato un anno dopo, presentava edema agli arti, refrattario alla terapia, e una ampia AAC del vertice, associata a difetto dell'osseo sottostante. Il paziente è morto a 2 mesi per shock, in seguito a una improvvisa e profusa emorragia dal seno sagittale. L'associazione, verosimilmente non casuale, tra l'AAC e la IL costituisce un esempio di difetti combinati che coinvolgono l'ectoderma e il mesoderma. Probabilmente l'eredità è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
Libera Associazione "SOS Linfedema"

Aplasia cutanea - miopia

ORPHA1117

MIM: 601075

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra aplasia congenita della cute, elevata miopia, nistagmo congenito e disfunzione dei coni e dei bastoncelli. È stata descritta in 2 fratelli (fratello e sorella). La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Aplasia del cervelletto - idrocefalo

ORPHA1397

MIM: 307010

Questa sindrome è caratterizzata da ipotonia infantile, che precede, prima dell'età scolare, l'esordio dell'ataxia, della cataratta e del deficit cognitivo. È stata osservata anche atrofia cerebrale. È stata descritta in 4 pazienti di 2 famiglie. Questa sindrome viene distinta dalla sindrome di Marinesco-Sjögren in base ai risultati della biopsia muscolare. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Aplasia della tibia - ectrodattilia

ORPHA3329

MIM: 119100

La sindrome aplasia della tibia - ectrodattilia è una malattia rara, caratterizzata da malformazioni congenite degli arti con ectrodattilia associata a aplasia o ipoplasia della tibia. L'incidenza è stimata in circa 1/1.000.000 neonati. L'espressione è molto variabile e può andare dall'aplasia bilaterale della tibia, con mani/piedi deformi a "chela di aragosta" (tetramnodattilia o emimelia trasversa), a sintomi meno evidenti con ipoplasia degli alluci. Altre malformazioni comprendono l'ipoplasia distale o la biforcazione dei femori, l'ipoplasia delle ulne e anomalie minori come l'aplasia delle rotule, la polidattilia postassiale e intermedia, associata a mani deformate a "chela di aragosta" e orecchie a coppa. È stata descritta una sovrapposizione con la sindrome di Gollop-Wolfgang (si veda questo termine). La sindrome viene di solito ereditata come carattere autosomico dominante a penetranza incompleta. In alcune famiglie è stata proposta anche una trasmissione autosomica recessiva. Sono stati individuati 2 loci di suscettibilità sui cromosomi 1q42.2-q43 e 6q14.1 e questo suggerisce che la sindrome possa avere una trasmissione digenica. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Aplasia del perone - brachidattilia

ORPHA2639

MIM: 228900

Questa sindrome è caratterizzata da grave ipoplasia o agenesia del perone e brachidattilia complessa. Sono stati descritti meno di 30 casi. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene che codifica per la proteina-1 morfogenetica derivata dalla cartilagine (CDMP1). *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Aplasia del perone - ectrodattilia

ORPHA1118

MIM: 113310

Questa sindrome è caratterizzata da aplasia del perone ed ectrodattilia. Sono stati descritti meno di 50 casi familiari sporadici. Altri sintomi comprendono l'accorciamento del femore, l'incurvamento delle tibie, le anomalie dei piedi, delle anche, delle ginocchia e delle caviglie. La malattia si trasmette probabilmente come carattere autosomico dominante, con una penetranza ridotta, in particolare nelle donne. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Aplasia/ipoplasia degli arti e del bacino

Vedere: Focomelia, tipo Schinzel

Aplasia Mülleriana - aplasia renale - displasia dei somiti cervicotoracici

Vedere: Associazione MURCS

Appendice caudale - sordità

ORPHA1123

Questa sindrome è caratterizzata dalla presenza di un'appendice caudale, falangi terminali corte, sordità, criptorchidismo, deficit cognitivo, bassa statura e dismorfismi. È stata descrit-

ta in 2 gemelli maschi monozigoti. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Aprassia oculomotoria, tipo Cogan

ORPHA1125

MIM: 257550

L'aprassia oculomotoria tipo Cogan (COMA) è caratterizzata da un difetto dei movimenti oculari volontari orizzontali e dalla rotazione compensatoria della testa. Sono stati descritti circa 50 casi. La sintomatologia oculomotoria tende a migliorare con l'età, ma la sindrome può anche associarsi a difficoltà di apprendimento e del linguaggio e, in alcuni casi, a malformazioni cerebrali. Sono stati descritti soprattutto casi sporadici, ma anche casi familiari. La trasmissione delle forme familiari non è stata ancora definita. La COMA potrebbe essere correlata a un gene localizzato sul braccio lungo del cromosoma 2, vicino al gene NPHP1 coinvolto nella nefronofisi. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

APSI

Vedere: Poliendocrinopatia autoimmune, tipo 1

APUDoma

Vedere: Tumore endocrino

Aracnodattilia - ritardo mentale - dismorfismi

ORPHA1130

Questa sindrome è caratterizzata da deficit cognitivo moderato, brachicefalia, facies caratteristica con labbra sottili e microstomia, habitus ectomorfo con dita delle mani e dei piedi estremamente lunghe e sottili e ipoplasia dei genitali esterni. È stata descritta in 3 pazienti. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Arbovirosi

Vedere: Febbre da arbovirus

ARCA

Vedere: Atassia cerebellare, autosomica recessiva

ARCA1

Vedere: Atassia autosomica recessiva, tipo Beauce

AR-CMT1

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4

AR-CMT2B1

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 2B1

AR-CMT2C

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 2H

ARCMT2K

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica recessiva, con voce roca

Argininemia

ORPHA90

MIM: 207800

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'argininemia

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica dell'argininemia

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle aminoacidopatie (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'argininemia (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA
Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica dell'argininemia

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'argininemia

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Arinia - atresia delle coane - microftalmia

ORPHA1135

MIM: 603457

Sono state descritte 2 famiglie con 4 casi che presentavano in varia combinazione le seguenti anomalie: arinia, atresia coanale, microftalmia e ipertelorismo. Le persone affette erano 2 femmine (zia e nipote) in una famiglia e 2 fratelli nell'altra. Si pensa che questa sindrome sia trasmessa con modalità autosomica dominante a penetranza ridotta. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

ARSACS

Vedere: Atassia spastica, tipo Charlevoix-Saguenay

Arteriopatia coronarica - iperlipidemia - ipertensione - diabete - osteoporosi

ORPHA94062

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra un'arteriopatia coronarica a esordio precoce, la sindrome metabolica e l'osteoporosi. È stata descritta in una famiglia iraniana. La malattia viene trasmessa come carattere autosomico dominante ed è dovuta alle mutazioni missenso del gene LRP6, che codifica per il corecettore del signaling di WNT. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Arterite a cellule giganti

ORPHA397

MIM: 187360

L'arterite a cellule giganti (ACG) è una vasculite dei grandi vasi, che interessa soprattutto le arterie che originano dall'ar-

co aortico e, in particolare, dai rami extracranici delle arterie carotidiche. L'ACG è la vasculite più comune negli adulti, con un'incidenza annuale di 1/3.000-1/25.000 adulti di età superiore ai 50 anni. È più frequente nelle popolazioni del nord Europa. L'età media alla diagnosi è compresa tra 70 e 75 anni. La malattia è due volte più frequente nelle femmine rispetto ai maschi. I sintomi di esordio dell'ACG non sono facilmente distinguibili, in quanto spesso si manifesta con sintomi generici, che interessano il cranio (cefalea, claudicazione mandibolare, fragilità del cuoio capelluto, perdita della vista) e, in circa il 50% dei casi, con una polimialgia reumatica. I sintomi oculari, correlati alla neuropatia ottica ischemica, sono presenti nel 20-30% dei pazienti e possono evolvere rapidamente verso la cecità monocolare irreversibile. Può evidenziarsi una malattia delle grandi arterie, comprese le arterie succlavie e carotidiche. L'aortite toracica associata a aneurisma si evidenzia in circa il 15% dei pazienti, ma in genere rappresenta una complicazione tardiva dell'ACG. L'eziologia dell'ACG non è nota. Alcuni studi hanno associato all'ACG fattori genetici, agenti infettivi e una anamnesi positiva per malattia cardiovascolare. La diagnosi di ACG può essere effettuata con una biopsia dell'arteria temporale oppure si basa sull'associazione tra i segni demografici (età >50 anni), i criteri clinici (sintomi cranici), l'elevazione dei marker infiammatori e la risposta favorevole ai glucocorticoidi. Il criterio istologico più importante (e obbligatorio) per la diagnosi di ACG sulla biopsia dell'arteria temporale è la presenza di un infiltrato di cellule mononucleari, prevalente nella giunzione intima-media, oppure che interessa l'intera parete del vaso (panartrite). È stata rivolta una crescente attenzione al ruolo degli studi di imaging nella valutazione dell'ACG (ad esempio, l'ultrasonografia o l'IRM delle arterie temporali, la scansione F18 PET), ma rimane ancora incerta la modalità con la quale questi studi debbano essere integrati nel processo diagnostico. Nei pazienti anziani che presentano sintomi generici e marker infiammatori elevati, devono essere prese in considerazione le diagnosi di tumore o di infezione. I sintomi della polimialgia reumatica possono anche orientare verso la diagnosi di polimialgia reumatica isolata o di artrite reumatoide. L'interessamento delle arterie temporali apprezzabile sulla biopsia può essere osservato anche in altre vasculiti sistemiche, come la poliarterite nodosa o la poliarterite microscopica. I glucocorticoidi sono molto efficaci e hanno un'azione rapida nell'ACG, anche se spesso si associano a una sostanziale morbilità nella popolazione anziana. È stato osservato che l'impiego di altri agenti immunosoppressori, come il metotrexato, permette di ridurre l'uso dei glucocorticoidi. È stato ipotizzato che la prescrizione concomitante di una terapia antiplastrinica o anticoagulante riduca la ricorrenza degli episodi ischemici nell'ACG. La malattia è cronica e il decorso clinico è estremamente variabile. In circa il 50% dei pazienti si verificano recidive. La perdita della vista è la complicazione più temuta. *Autore: Dott. A. Mahr (ottobre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'arterite temporale

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA

Dr. CASALI Bruno, Dr. FARNETTI Enrico, Dr. NICOLI Davide

Diagnosi immunologica dell'arterite a cellule giganti

Policlinico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Arterite di Takayasu

ORPHA3287

MIM: 207600

L'arterite di Takayasu è una infiammazione delle arterie, che colpisce i grandi vasi, soprattutto l'aorta e i suoi rami principali. Una caratteristica precoce della malattia è l'ispessimento della parete arteriosa, che produce stenosi, trombosi e, al-

cune volte, aneurismi. I segni sono molto variabili; gli affetti possono essere asintomatici o presentare gravi sintomi neurologici. L'incidenza varia tra 1,2 e 2,6/milione/anno. Colpisce più frequentemente le donne di 20-40 anni. L'eziologia non è nota, ma sono state proposte diverse ipotesi, compresa un'origine infettiva e autoimmune. La diagnosi si effettua con tecniche di imaging. L'eco-doppler, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica sono tecniche veloci ed affidabili per evidenziare l'anatomia e lo stato del lume dei vasi. La PET con fluorodeossiglucosio appare sensibile ed efficace per monitorare la patologia attiva, soprattutto perché i marcatori dell'infiammazione standard non sembrano utili. Fino ad oggi, il trattamento di elezione è costituito dai corticosteroidi. Quando non si osserva remissione si aggiunge anche il methotrexate. Nei casi con ischemia critica o aneurismi è necessaria l'angioplastica percutanea transluminale e, occasionalmente, la chirurgia vascolare. La durata del trattamento, la scelta del trattamento di seconda linea e del protocollo di supporto dipende più dall'esperienza dello specialista che non dalle conoscenze mediche attuali. Sono perciò necessari ulteriori studi, per orientare in futuro la pratica clinica. La prognosi dipende dalla comparsa di complicanze, come la retinopatia, gli aneurismi e l'insufficienza aortica. *Autori: Dott. T. Quémeur e Prof. E. Hachulla (maggio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'arterite di Takayasu

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA

Dr. CASALI Bruno, Dr. FARNETTI Enrico, Dr. NICOLI Davide

Diagnosi immunologica dell'arterite di Takayasu

Policlinico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Arterite temporale

Vedere: Arterite a cellule giganti

Arterite temporale giovanile

ORPHA26137

L'arterite temporale giovanile (JTA) è una vasculite rarissima di origine sconosciuta. Sono stati descritti 11 casi, che interessano i bambini più grandi e giovani adulti. Contrariamente alla classica forma di arterite temporale, non è una malattia sistemica e non è causa di sintomi localizzati nella regione temporale. Il termine JTA è stato coniato da Lie e i suoi colleghi nel 1975, quando hanno descritto 4 casi di una malattia altrimenti asintomatica se non per la presenza di un nodulo indolore nella regione temporale. In nessuno dei casi c'era evidenza di una patologia sistemica o di un pregresso trauma nella regione temporale. La biopsia escissionale della lesione aveva evidenziato un'infiammazione granulomatosa non a cellule giganti delle arterie temporali con un infiltrato eosinofilo, la proliferazione dell'intima e la rottura di microaneurismi della media. La JTA ha un decorso clinico benigno, il trattamento prevede l'escissione chirurgica della lesione e non recidiva. *Autori: Dr. M. Melachrinou e Prof. A.P. Andonopoulos (gennaio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi immunologica dell'arterite temporale giovanile

Policlinico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Arterite temporale granulomatosa non a cellule giganti con eosinofilia

Vedere: Arterite temporale giovanile

Artrite associata a entesite

ORPHA85438

L'artrite associata a entesite è una forma di artrite idiopatica giovanile (AIG), che corrisponde alla forma pediatrica di

una spondiloartropatia dell'età adulta. La prevalenza è stimata in 1-30/66.000 bambini, con un'incidenza annuale di 1-60/2.000.000 bambini. Circa il 70% dei pazienti è di sesso maschile e l'esordio si presenta di solito tra i 10 e i 12 anni. A differenza del quadro clinico osservato negli adulti, i sintomi iniziali della forma pediatrica interessano soprattutto le articolazioni periferiche e comprendono l'artrite oligoarticolare asimmetrica degli arti inferiori, associata a dolori nella zona di inserzione del tendine (entesite). I sintomi assiali (lombalgie e dolori alle natiche secondari a un interessamento sacroiliaco) sono presenti solo nel 25% dei casi all'esordio, perché compaiono diversi anni dopo nel corso della malattia. La presenza di dita delle mani e dei piedi a "salsiccia" è un segno caratteristico dell'infiammazione delle articolazioni interfalangee e della guaina del tendine flessore. I segni biologici della sindrome infiammatoria non sono costanti. La causa esatta della malattia e la sua trasmissione non sono note. Le infezioni extra-articolari sono state considerate occasionalmente un possibile fattore scatenante. Esiste un'associazione con l'antigene HLA-B27 del complesso maggiore dell'istocompatibilità, ma il ruolo di questo antigene come causa di malattia resta ipotetico. Sebbene circa il 70% dei pazienti sia positivo all'HLA-B27, la sua presenza non è rilevante per la diagnosi. I criteri diagnostici della malattia sono stati stabiliti nel 2001 all'ultimo meeting internazionale di Edmonton. Secondo questi criteri, la malattia è definita dalla presenza di un'entesite e un'artrite o dalla presenza di un'artrite e di almeno due dei seguenti segni: dolori sacroiliaci e/o infiammazione vertebrale, uveite anteriore acuta, presenza dell'antigene HLA-B27 e storia familiare di uveite, spondiloartropatia o sarcoidosi con un'enteropatia infiammatoria in un genitore o in un consanguineo di primo grado. I criteri di esclusione comprendono la presenza di psoriasi in un paziente o una storia familiare positiva per psoriasi in un genitore o in un consanguineo di primo grado, l'individuazione del fattore reumatoide IgM in due test fatti a distanza di 3 mesi e la presenza di un'artrite sistemica nel paziente. La diagnosi differenziale si pone con l'artrite infettiva e altre malattie infiammatorie, come le malattie emato-oncologiche che possono evolvere in artrite (in particolare, le malattie del tessuto connettivo e la leucemia acuta). Il trattamento viene effettuato presso centri specializzati in reumatologia pediatrica e si basa sulla somministrazione di agenti antinfiammatori non steroidei (NSAIDS). In caso di artrite persistente (presenza di artrite dopo 4-6 settimane di trattamento con NSAIDS), è necessario ricorrere alle infiltrazioni intrarticolari di corticoidi ad azione ritardata (triamcinolone esacetone) sotto sedazione o anestesia generale (nei bambini di età inferiore ai 3 anni). L'uso di farmaci antireumatici che modificano l'andamento della malattia (salazopirina o fattore di necrosi tumorale TNF-alfa) è raccomandato solo nei casi gravi, refrattari a altre forme di trattamento. L'efficacia di questi trattamenti è stata testata in diversi studi comparativi, soprattutto non controllati. In circa il 40% dei casi, la malattia non progredisce nell'età adulta. Negli altri casi, la malattia evolve in una spondiloartrite e si associa a un elevato rischio di coinvolgimento delle anche (30% dei casi). È stata riportata un'anchilosi della colonna vertebrale dorsale che tuttavia è incostante. *Autore: Dott. C. Job-Deslandre (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Artrite cronica giovanile

Vedere: Artrite idiopatica giovanile

Artrite granulomatosa dell'infanzia

ORPHA3274

MIM: 186580

L'artrite granulomatosa dell'infanzia è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da poliartrite granulomatosa, uveite e rash, con esordio tipico prima dei 5 anni. Può essere familiare (sindrome di Blau, BS) oppure sporadica (sarcoidosi

a esordio precoce). La prevalenza non è nota, ma entrambe le forme sono state descritte in circa 40 famiglie. La malattia esordisce con la comparsa di un rash papulo-eritematoso squamoso, di colore rosa-rosso o marrone-chiaro sulla parte posteriore del tronco e sul dorso degli arti. In seguito compare una sinovite poliarticolare simmetrica (di rado oligoarticolare) delle grandi e piccole articolazioni e delle guaine tendinee. La sinovite è proliferativa e viene descritta come torbida o similcistica. Sono caratteristiche la conservazione dei movimenti e l'assenza di alterazioni erosive sulle radiografie. Il coinvolgimento precoce delle articolazioni interfalangeali prossimali delle mani causa contratture (camptodattilia). La panuveite (meno frequentemente, l'uveite anteriore) è, nella maggior parte dei casi, bilaterale e granulomatosa (a grappolo) alla biomicroscopia. Si manifesta entro un anno dalla comparsa degli altri sintomi. Altre caratteristiche cliniche sono: la vasculite dei grossi vasi, che ricorda l'arterite di Takayasu, la stenosi dell'arteria renale con grave ipertensione e aortite; la nefrite interstiziale granulomatosa; i granulomi epatici e splenici. Sono tipiche la lieve anemia, l'aumento della velocità di eritrosedimentazione, l'aumento variabile dei livelli dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e l'assenza di anticorpi antinucleo e del fattore reumatoide. La radiografia del torace evidenzia l'assenza dell'adenopatia ilare e la guaina articolare mostra osteopenia pararticolare e, raramente, erosioni o restringimenti. Sia la BS che la sarcoidosi a esordio precoce si associano a mutazioni del gene NOD2/CARD15 (localizzato sul cromosoma 16q12). La BS si trasmette come carattere autosomico dominante. Sia nei pazienti affetti dalla forma familiare che dalla forma sporadica sono state finora descritte dieci mutazioni dovute a sostituzioni aminoacidiche nel dominio NBS/NACHT o in sua prossimità. Le mutazioni più frequenti sono R334W e R334Q. Le mutazioni sono presenti nel 50-100% delle forme familiari e nel 90% dei casi sporadici. Gli effetti a cascata di queste mutazioni sono oggetto di vari studi. Studi in vitro hanno dimostrato la sovraregolazione di NF-κB, suggerendo una possibile disregolazione delle citochine. La diagnosi può essere confermata su biopsia cutanea, sinoviale o congiuntivale, o con l'analisi genetica. All'esame istologico, si osserva una proliferazione della sinovia, con granulomi a cellule giganti senza degenerazione caseosa, che ricorda la sarcoidosi dell'adulto. I granulomi possono essere presenti nella cute affetta e nella congiuntiva. Diagnosi differenziali si pongono con l'artrite poliarticolare idiopatica giovanile, la sarcoidosi e la spondiloartropatia. La terapia a base di antinfiammatori (sia steroidei che non steroidei) e dal fattore di necrosi tumorale (TNF) è stata ampiamente utilizzata, ma la sua efficacia non è stata valutata in maniera sistematica. L'uveite può essere trattata a livello topico, ma spesso richiede un trattamento sistemico e chirurgico per curare le complicazioni (cataratta, glaucoma, distacco della retina). Non è rara la compromissione del nervo ottico. L'uveite causa un danno irreversibile della vista in oltre il 40% dei casi, e può essere molto grave, costituendo senza dubbio il meccanismo più importante della morbilità di questa malattia. Non sono ancora disponibili studi sulla funzionalità articolare, ma l'artrite viene controllata con difficoltà con i farmaci antireumatici, compresi gli agenti biologici. Il rash può scomparire col tempo, ma gli altri sintomi possono persistere e molti pazienti sviluppano una dipendenza da farmaci a base di cortisone. *Autori: Dott. C. Rose e Dott. C. Wouters (ottobre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'artrite granulomatosa dell'infanzia (gene CARD15)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga, ORBASSANO (TO)

Dr. GIACHINO Daniela

Associazioni

AIFP - Associazione Italiana Febbri Periodiche

Artrite granulomatosa pediatrica

Vedere: Artrite granulomatosa dell'infanzia

Artrite idiopatica giovanile

ORPHA92

MIM: 604302

Artrite idiopatica giovanile (AIG) è il termine usato per indicare un gruppo di malattie articolari infiammatorie a eziologia sconosciuta, a esordio prima dei 16 anni, con una durata superiore alle 6 settimane. La definizione artrite idiopatica giovanile è stata scelta per indicare l'assenza di un meccanismo noto responsabile della malattia e per sottolineare la necessità di escludere altre forme di artrite che si manifestano in associazione a altre malattie (in particolare, l'artrite si associa alle malattie emato-oncologiche, infiammatorie e infettive). L'incidenza è stimata in 1-2/100.000. L'esatta definizione dei criteri diagnostici delle diverse forme di AIG è stata formulata nel 2001 all'ultimo meeting internazionale di Edmonton. Sono state definite sei patologie: artrite idiopatica giovanile a esordio sistemico (precedentemente nota come malattia di Still), artrite oligoarticolare, poliartrite con fattore reumatoide positivo, poliartrite con fattore reumatoide negativo, artrite associata a entesite (spondiloartropatie) e forma giovanile di artrite psoriasica (si vedano questi termini). Una 7ª categoria comprende le artriti non classificate (che non corrispondono ad alcuna definizione oppure a più di una definizione). I criteri che definiscono le malattie sono soprattutto clinici, ma ricerche genetiche (in particolare analisi di linkage con gli antigeni HLA) confermano che queste sono condizioni cliniche distinte e non manifestazioni diverse di una stessa patologia. Il trattamento delle AIG si effettua presso centri specializzati, dove i reumatologi e i pediatri collaborano con i fisioterapisti, gli ortopedici pediatrici e gli psicologi per assicurare un trattamento globale di tutti gli aspetti medici della malattia, compresa la vita scolastica e la vita familiare. Dal 2000, gli approcci bioterapeutici che hanno come bersaglio le citochine infiammatorie, ad esempio l'inibitore del fattore di necrosi tumorale TNF-alfa (Etanercept), hanno rivoluzionato la presa in carico e la prognosi delle forme gravi della malattia. Il metotrexato rappresenta un'opzione per il trattamento di seconda scelta. Tuttavia, sono stati deludenti i risultati del metotrexato e degli agenti anti-TNF-alfa nei pazienti affetti dalle forme sistemiche della malattia. Per questi pazienti, sono attualmente disponibili altri trattamenti e/o è in corso lo studio di altri farmaci, come la talidomide, un antagonista del recettore dell'interleuchina-1 (anakinra) e l'anticorpo monoclonale (MRA) diretto contro il recettore dell'interleuchina-6 (IL-6R). In considerazione di questa gamma di opzioni, è importante fornire prontamente una terapia specialistica, in modo da adattare il trattamento al singolo bambino affetto. Inoltre esiste il rischio di uveite, che può evolvere senza sintomi oppure con rossore oculare e avere gravi conseguenze in assenza di un trattamento precoce. Pertanto, ogni 3 mesi, i bambini affetti da artrite oligoarticolare o poliartrite con fattore reumatoide negativo devono sottoporsi a un regolare monitoraggio oftalmologico che comprenda l'esame oculistico con la lampada a fessura. *Autore: Dott. C. Job-Deslandre (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Artrite idiopatica giovanile a esordio sistemico

ORPHA85414

MIM: 604302

L'artrite idiopatica giovanile a esordio sistemico è caratterizzata da gravi sintomi extrarticolari (febbre, eruzioni cutanee) e da una frequenza analoga nei due sessi. Rappresenta il 10-11% dei casi di artrite idiopatica giovanile (AIG). La prevalenza è di 1-10/30.000 bambini, con un'incidenza annuale di 1-20/900.000 bambini. L'esordio di solito si verifica tra i 3 e i 5 anni. I segni clinici comprendono febbre con temperature variabili in un arco di 24 ore e picchi superiori ai 39°. Questi picchi febbrili si associano a eruzioni cutanee transitorie e a eritematosi diffusa o a lesioni simil-orticarioidi. La presenza dell'artrite è essenziale per la diagnosi, ma può comparire

in seguito durante il decorso della malattia. Il numero dei siti affetti è variabile (mono-, oligo- o poliartrite), dato che la malattia può interessare sia le grandi che le piccole articolazioni in modo quasi simmetrico. Questi tre segni diagnostici caratteristici si associano a adenopatia e a epatosplenomegalia. Possono essere presenti complicazioni viscerali (pericardite, versamenti pleurici o peritonite sierosa con dolori addominali). Non esistono segni biologici specifici. Tuttavia, la malattia infiammatoria è grave e si associa a un significativo aumento dei livelli di ferritina e alla diminuzione della percentuale di ferritina glicosilata. Non sono stati ancora identificati i meccanismi responsabili e i fattori scatenanti della malattia, anche se questa condizione può essere distinta facilmente dalle altre forme di AIG. Si tratta di una malattia autoimmune piuttosto che di una malattia infiammatoria (come la febbre periodica e la sindrome CINCA/NOMID). La triade clinica costituita da febbre giornaliera (che dura più di 2 settimane), artrite e eruzioni cutanee transitorie è essenziale per la diagnosi (criteri stabiliti nel 2001 all'ultimo meeting internazionale di Edmonton). In assenza di eruzioni cutanee, la presenza di un'adenopatia, un'epatosplenomegalia o un'effusione sierosa conferma la diagnosi. I criteri di esclusione sono la presenza di un'artrite sistemica o di psoriasi o i precedenti familiari di psoriasi in un genitore o in un consanguineo di primo grado, la positività all'HLA B27 nei maschi con esordio dell'artrite dopo i 6 anni e l'individuazione del fattore reumatoide IgM in due test fatti a distanza di 3 mesi. Altri criteri di esclusione sono la presenza di una spondiloartrite anchilosante, un'entesite e un'artrite, una sacroileite con un'enteropatia infiammatoria o un'uveite anteriore acuta nel paziente o precedenti familiari di una di queste condizioni in un genitore o in un consanguineo di primo grado. La diagnosi differenziale si pone con la febbre associata alle infezioni, le malattie del tessuto connettivo (in particolare il lupus), la leucemia acuta e altre malattie autoinfiammatorie. La presa in carico deve essere effettuata in centri specializzati. Il trattamento di prima scelta è l'aspirina a dosi elevate o i farmaci antinfiammatori non-steroidi (NSAIDS). Nei casi refrattari al trattamento entro un periodo di 2-6 settimane, può essere usata una corticoterapia ad alto dosaggio. vengono raccomandati in caso di cortico-resistenza i farmaci antireumatici che modificano la malattia (metotrexato e bioterapia), ma danno risultati variabili. Sono disponibili o sono al momento in fase di studio altri trattamenti farmacologici (talidomide, antagonisti del recettore dell'interleuchina-1-anakinra) e la terapia con anticorpi monoclonali antiinterleuchina-6 (MRA). In alcuni casi, vengono proposte iniezioni intrarticolari. La malattia si risolve prima dell'età adulta in circa la metà dei pazienti. Nei rimanenti casi, l'artrite persiste con o senza febbre ed eruzioni cutanee. Nel 20% dei casi, sono presenti gravi sequele che causano ritardo della crescita, erosione ossea e cartilaginea con disabilità funzionali e rischio di osteopenia. *Autore: Dott. C. Job-Deslandre (gennaio 2007)*.

Associazioni

ARMN - Associazione per le Malattie Reumatiche Infantili
 ABARTU - Associazione Bambini e Adolescenti Reumatici - Toscana e Umbria
 UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Artrite infiammatoria granulomatosa - dermatite - uveite

Vedere: Artrite granulomatosa dell'infanzia

Artrite oligoarticolare giovanile

ORPHA85410

L'artrite oligoarticolare giovanile è la forma più comune di artrite idiopatica giovanile (AIG), che comprende quasi il 50% dei casi. La prevalenza è di 1-10/6.500 bambini, con un'incidenza annuale di 1-20/1.000.000 bambini. L'artrite oligoarticolare giovanile è più comune nelle femmine (80% dei casi), con esordio tra 2 e 4 anni. È spesso asimmetrica e colpisce 1-4 articolazioni, specie quelle degli arti inferiori (ginocchia o piedi). Il dolore non è costante nei bambini piccoli e la sinto-

matologia più comune che giustifica una consulenza medica è l'aumento del volume dell'articolazione e/o una zoppia. L'associazione tra questa forma di artrite e l'iridociclite non sintomatica (senza dolore o rossore apparente) è un segno specifico, presente in 1/3 dei casi. È importante eseguire all'esordio un esame con lampada a fessura e poi seguire un regolare follow-up oftalmologico. I segni biologici associati alla sindrome infiammatoria sono variabili: la ricerca di fattori nucleari è positiva nel 70-80% dei casi, ma la loro specificità non è stata definita e i livelli sono bassi. L'artrite oligoarticolare giovanile è una malattia autoimmune. I meccanismi della malattia e i fattori scatenanti non sono noti. Tuttavia, la malattia si associa agli antigeni HLA di classe II, all'HLA DR3 e DRB1*08. I criteri diagnostici sono stati stabiliti nel 2001 all'ultimo meeting internazionale di Edmonton. L'artrite oligoarticolare giovanile è definita dalla presenza di un'artrite che interessa 1-4 articolazioni nei primi 6 mesi dall'esordio. Esistono 2 sottogruppi: l'artrite oligoarticolare persistente (coinvolgimento di meno di 4 articolazioni) e l'artrite oligoarticolare estensiva (che colpisce più di 5 articolazioni dopo i primi 6 mesi dall'esordio). I criteri di esclusione comprendono la presenza di un'artrite sistemica o di psoriasi nel paziente o di un precedente familiare di psoriasi in un genitore o in consanguinei di primo grado; la positività all'HLA-B27 nei maschi, con esordio dell'artrite dopo i 6 anni; l'individuazione di un fattore reumatoide IgM in 2 test fatti a distanza di 3 mesi. Altri criteri di esclusione sono la presenza di spondiloartrite anchilosante, entesite e artrite, sacroileite con enteropatia infiammatoria o uveite anteriore acuta nel paziente o una storia familiare positiva per una di queste condizioni in un genitore o in un consanguineo di primo grado. La presenza dell'iridociclite e/o di fattori antinucleari (senza febbre o psoriasi) è un importante indicatore diagnostico. La diagnosi differenziale si pone con l'artrite infettiva, altre malattie infiammatorie e malattie oncomatologiche che possono evolvere in artrite (cioè malattie del tessuto connettivo e leucemia acuta). Il trattamento viene effettuato presso centri specializzati da pediatri reumatologi, insieme ai fisioterapisti e agli oftalmologi. Il trattamento iniziale si basa sulla somministrazione di agenti antinfiammatori non steroidei (NSAIDS). Nei casi resistenti agli NSAIDS sono necessarie iniezioni intrarticolari (sotto sedazione o anestesia generale nei bambini con meno di 3 anni) di corticoidi ad azione ritardata (triamcinolone esacetone), che danno buoni risultati. L'uso di farmaci antireumatici modificanti la malattia (salazopirina o fattore di necrosi tumorale TNF-alfa) è indicato solo nel caso di un coinvolgimento estensivo o in casi refrattari ad altre forme di trattamento. I sintomi oculari vanno trattati con gocce midriatiche e corticosteroidi o con una corticoterapia generale per i casi molto gravi. Il 50% dei casi non progredisce nell'età adulta. Le sequelle articolari sono moderate (eventuale asimmetria nella lunghezza degli arti inferiori). Nella metà dei casi, la malattia articolare e i sintomi oculari sono progressivi (spesso con estensione poliarticolare, rischio di danni alle cartilagini/ossa e diminuzione dell'acuità visiva). Nel 10% dei casi, l'iridociclite causa ambliopia. *Autore: Dott. C. Job-Deslandre (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Artrite piogenica - pioderma gangrenoso - acne

ORPHA69126

MIM: 604416

L'artrite piogenica - pioderma gangrenoso - acne (o sindrome PAPA: pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne) è una malattia rara autoinfiammatoria pleiotropa, a esordio nell'infanzia, che colpisce in particolare le articolazioni e la cute. Sono stati osservati solo 34 pazienti appartenenti a 5 famiglie (2 negli USA, una in Italia, una nei Paesi Bassi e una in Nuova Zelanda). Nella prima famiglia erano affetti dalla sindrome 10 soggetti (su 3 generazioni), che presentavano, in modo variabile, artrite pauciarticolare non assiale fin dall'in-

fanzia, pioderma gangrenoso e acne cistica grave a partire dall'adolescenza. La sindrome PAPA è una malattia non evolutiva ma può esitare in una grave distruzione articolare. Il liquido sinoviale è purulento senza accumulo di neutrofili e le colture sono sistematicamente negative. L'artrite sterile ricorrente si presenta di solito dopo un piccolo trauma, ma può anche insorgere spontaneamente. I segni meno frequenti della sindrome sono il diabete insulino-dipendente a esordio nell'età adulta, la proteinuria e la formazione di ascessi nei siti delle iniezioni parenterali (patergia). La sindrome PAPA si trasmette come carattere autosomico dominante. Il gene malattia codifica per la prolina-serina-treonina fosfatasi, che interagisce con la proteina 1 (PSTPIP1, proline-seine-threonine phosphatase interacting protein 1); in precedenza il gene era stato definito CD2 che lega la proteina 1 o CD2BP1 (CD2 binding protein 1). Il gene è stato clonato nel 2002. Le mutazioni patogenetiche identificate sono solo due. È stato dimostrato di recente che la proteina PSTPIP1 si lega alla pirina/marenostrina (P/M) codificata dal gene MEFV, le cui mutazioni causano la febbre mediterranea familiare. I mutanti PSTPIP1 associati alla sindrome PAPA mostrano un aumento di coesione alla P/M. Le diagnosi differenziali della sindrome PAPA si pongono con l'artrite giovanile idiopatica e la febbre periodica. In alcuni casi, l'artrite e le lesioni cutanee rispondono al trattamento con i glucocorticoidi. Tuttavia, sono state suggerite altre due opzioni terapeutiche. Uno studio ha dimostrato che la malattia regredisce rapidamente e che la remissione è stabile dopo trattamento con l'inibitore del fattore di necrosi tumorale, etanercept. Uno studio più recente ha osservato un effetto benefico dell'antagonista umano ricombinante del recettore dell'interleuchina-1 (anakinra), farmaco che pertanto è efficace nella cura della sindrome PAPA. *Autore: Prof. I. Toutou (ottobre 2006)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
AIFP - Associazione Italiana Febbri Periodiche

Artrite psoriasica

ORPHA40050

MIM: 602723

L'artrite psoriasica (AP) è definita dalla presenza di un'artrite infiammatoria, di solito senza fattore reumatoide nel siero (artrite sieronegativa), che si associa a psoriasi. L'incidenza annuale stimata è di 1/16.000 nella popolazione adulta e la prevalenza stimata è di 1/590, quindi non si tratta di una malattia rara. I criteri diagnostici di AP non sono completamente soddisfacenti e i criteri di classificazione usati più frequentemente definiscono 5 sottogruppi di AP. L'AP è caratterizzata da vari sintomi clinici che comprendono una poliartrite simmetrica, un'oligoartrite o poliartrite asimmetrica, un'infiammazione della colonna simile a una spondilite anchilosante, un'entesite periferica, un coinvolgimento della parete toracica anteriore o un'artrite interfalangea distale delle mani e dei piedi, una dattilite (dita delle mani e dei piedi a "salsiccia"), un'artrite mutilante e un'onico-pachidermo-periostite che sono meno frequenti ma più caratteristici. L'entesite è probabilmente la lesione primitiva dell'AP, anche se è comune la sinovite. La patogenesi dell'AP deve essere chiara, anche se alcuni fattori immunologici, genetici e ambientali sembrano avere un ruolo preponderante. Il trattamento dell'AP consiste in farmaci antinfiammatori non steroidei (NSAID), iniezioni steroidee locali e una riabilitazione della colonna vertebrale e articolare. I farmaci antireumatici che modificano l'andamento della malattia (DMARD) devono essere somministrati il più presto possibile per le forme attive dell'AP. Il metotrexato, il leflunomide e la sulfasalazina sono i DMARD usati più frequentemente. La terapia con anti-TNF alfa è indicata per le forme periferiche o della colonna dell'AP che sono attive o refrattarie alle terapie di prima scelta. *Autore: Prof. B. Combe (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Artrite psoriasica giovanile

ORPHA85436

L'artrite psoriasica giovanile è una forma relativamente rara di artrite idiopatica giovanile (AIG) e rappresenta meno del 10% di tutti i casi di AIG. La prevalenza è stata stimata in 1-10/33.000 bambini, con un'incidenza annuale di 1-20/1.000.000. L'artrite psoriasica è una malattia eterogenea caratterizzata dall'associazione tra la psoriasi e 1) un'artrite molto simile all'artrite oligoarticolare, con il rischio di uveite, più comune nelle femmine, con esordio a circa 6 anni, oppure 2) un'artrite molto simile a una spondiloartropatia, più comune nei maschi, e a esordio più tardivo. L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria autoimmune che si associa alla iperproduzione di citochine proinfiammatorie, in particolare il fattore di necrosi tumorale TNF-alfa. I criteri diagnostici della malattia sono stati stabiliti nel 2001 all'ultimo meeting internazionale di Edmonton. Secondo questi criteri, la malattia è caratterizzata dalla presenza di una forma di artrite e di psoriasi oppure di una artrite associata a almeno uno dei seguenti segni: dattilite, fossette ungueali o onicolisi e storia familiare di psoriasi nei genitori o in un consanguineo di primo grado. I criteri di esclusione comprendono la positività all'HLA B27 nei maschi con esordio dell'artrite dopo i 6 anni di vita; presenza del fattore reumatoide IgM in due campioni acquisiti a distanza di tre mesi; la presenza di spondiloartrite anchilosante, entesite e artrite, sacroileite con enteropatia infiammatoria o uveite anteriore acuta nei pazienti o nella storia familiare, oppure una di queste condizioni in un genitore o in un consanguineo di primo grado; la presenza di un'artrite sistemica nel paziente. La diagnosi differenziale comprende altre malattie associate all'artrite (malattie emato-oncologiche, infiammatorie e infettive), in particolare quelle che si associano alle forme più comuni di artrite o alla psoriasi cutanea successiva all'artrite. Il trattamento si effettua presso centri specializzati da parte di pediatri reumatologi. In analogia con le altre forme di AIG, il trattamento dell'artrite psoriasica si basa sulla somministrazione di agenti anti-infiammatori non-steroidi (NSAIDS), occasionalmente in associazione con iniezioni intraarticolari di corticoidi a azione ritardata (triamcinolone esacetone). Il ruolo dei farmaci antireumatici che modificano l'andamento della malattia (metotrexato o agenti bioterapeutici) non è stato ancora chiarito con esattezza. A seconda dei casi, la prognosi sembra essere simile a quella dei pazienti affetti da artrite oligoarticolare o artrite associata a entesite (si vedano questi termini), ma dato che la malattia è molto rara, sono stati effettuati pochi studi. *Autore: Dott. C. Job-Deslandre (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Artrite reattiva

ORPHA29207

L'artrite reattiva (ARe) è una malattia autoimmune che appartiene al gruppo delle spondiloartropatie sieronegative ed è caratterizzata dalla triade costituita da artrite, uretrite e congiuntivite. La prevalenza è stimata in circa 1/30.000. La malattia è molto più comune nei maschi e nella popolazione bianca. L'età d'esordio è variabile, con un picco tra 15 e 35 anni. La ARe colpisce raramente i bambini. La malattia di solito insorge tra la prima e la terza settimana dopo un'infezione urogenitale o gastrointestinale. I primi sintomi sono spesso quelli urinari (poliuria e disuria). Sono frequenti la prostatite nei maschi e le infezioni della cervice, delle tube e/o le vulvovaginiti nelle femmine. L'artrite, che si manifesta con dolore, tumefazione e infiammazione alle grandi articolazioni, di solito compare diverse settimane o mesi dopo i sintomi iniziali. Spesso colpisce un'articolazione (il ginocchio) o più articolazioni principali (le ginocchia, le anche o i piedi). Anche i tendini e i ligamenti adiacenti alle articolazioni possono essere infiammati, in particolare il tendine di Achille e le articolazioni della colonna lombare. I sintomi oculari comprendono la congiuntivite con eritema, bruciore, lacrimazione e fotofobia. L'irite e l'uveite sono meno comuni. Altri sintomi sono le

eruzioni cutanee squamose ai piedi o alle mani, le alterazioni delle unghie, la diarrea, la balanite, la febbre, la perdita di peso, le ulcere alla bocca. Nella maggior parte dei pazienti, i sintomi si protraggono per 1-6 mesi. La ARe è caratteristicamente scatenata dalle infezioni da batteri Gram-negativi (*Chlamydia*, *Shigella*, *Salmonella*, e *Yersinia*). La suscettibilità genetica (molti pazienti sono HLA-B27 positivi) contribuisce alla patogenesi della malattia. Tuttavia, l'esatto meccanismo attraverso il quale l'HLA-B27 conferisce suscettibilità all'ARe non è noto. La diagnosi si basa sul riconoscimento della triade clinica e sulla positività all'HLA-B27 (circa il 75% dei pazienti è HLA-B27 positivo). La diagnosi differenziale si pone con le altre forme di spondiloartropatia (spondilite anchilosante, artrite psoriasica, malattie infiammatorie dell'intestino associate a spondiloartropatia, spondiloartropatia a esordio giovanile; si vedano questi termini), e con le spondiloartropatie indifferenziate. Il trattamento mira a eradicare l'infezione scatenante (antibiotici) e a ridurre il dolore e l'infiammazione alle articolazioni (analgesici, steroidi e immunosoppressori, associati a riposo e esercizi specifici). La prognosi è variabile. Dopo un'ARe acuta i due terzi dei pazienti sviluppano dolore articolare continuo, dolore lombare o un'enteropatia. Nel 30% dei casi si possono sviluppare importanti sequele croniche. Tuttavia la maggior parte dei pazienti ha un'attesa di vita normale e una qualità di vita quasi normale. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Artrite reumatoide giovanile

Vedere: Artrite idiopatica giovanile

Artrite ricorrente familiare

Vedere: Artrite piogenica - pioderma gangrenoso - acne

Artrite uretritica

Vedere: Artrite reattiva

Artrite venerea

Vedere: Artrite reattiva

Artrogriposi - disfunzione renale - colestasi

ORPHA2697

MIM: 208085

La sindrome artrogriposi - disfunzione renale - colestasi (ARC) è una malattia multisistemica, caratterizzata da artrogriposi multipla neurogena congenita, disfunzione dei tubuli renali e colestasi neonatale, associate a una riduzione dell'attività sierica della gamma-glutamyl-transferasi. La prevalenza non è nota, ma al momento sono stati descritti meno di 100 pazienti. Il fenotipo è variabile, anche all'interno della stessa famiglia, e alcuni pazienti possono rimanere non diagnosticati, in quanto non tutti i casi presentano i tre segni cardinali. La disfunzione dei tubuli renali varia da un'acidosi tubulare renale isolata a una forma completa della sindrome di Fanconi (poliuria, aminoaciduria, glicosuria, fosfaturia e perdita di bicarbonato). Le anomalie epatiche sono variabili e possono comprendere la colestasi, l'ipoplasia dei dotti biliari intraepatici e l'accumulo di lipofuscina. Altri segni clinici sono il grave ritardo della crescita, la disfunzione delle piastrine (che può causare emorragie gravi), i dismorfismi facciali (orecchie a bassa attaccatura, iperlassità della cute, palato alto-ogivale, naso a becco, fontanella anteriore piccola), la diarrea, la febbre ricorrente, le malformazioni cerebrali e la sordità neurosensoriale. Si ritiene che la sindrome sia di solito trasmessa con modalità autosomica recessiva. Nel 75% delle famiglie affette da ARC, sono state osservate

mutazioni nel gene VPS33B (15q26.1), coinvolto nel traffico intracellulare delle proteine e nella fusione delle membrane. La diagnosi differenziale si pone con la colestasi intraepatica familiare progressiva, le altre forme di artrogriposi multipla congenita e le dermatosi ittiosiformi congenite (si vedano questi termini). Non esiste un trattamento specifico per la malattia. La maggior parte dei pazienti muore nel primo anno di vita, nonostante la terapia sintomatica per il contenimento dell'acidosi metabolica e della colestasi; i pazienti che sopravvivono più a lungo sviluppano cirrosi e vanno incontro a un grave ritardo dello sviluppo. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE – Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti – ONLUS

Artrogriposi distale, tipo 2

Vedere: Sindrome di Sheldon-Hall

Artrogriposi distale, tipo 2A

Vedere: Sindrome di Freeman-Sheldon

Artrogriposi distale, tipo 2B

Vedere: Sindrome di Sheldon-Hall

Artrogriposi distale, tipo 3

Vedere: Sindrome di Gordon

Artrogriposi distale, tipo 6

Vedere: Anomalia delle mani simile all'artrogriposi - sordità neurosensoriale

Artrogriposi distale, tipo 9

Vedere: Sindrome di Beals

Artrogriposi - ipercheratosi, forma letale ORPHA1485

MIM: 208158

In 2 fratelli è stata descritta una sindrome che associa artrogriposi e ipercheratosi. L'artrogriposi interessava le grandi articolazioni e le dita delle mani e dei piedi. Alla nascita la cute era fissurata; entrambi i fratelli sono deceduti nella prima infanzia. Uno di loro è stato esaminato anche mediante autopsia e ha mostrato la presenza di una grave ipoplasia delle radici dorsali e delle colonne posteriori del midollo spinale. Queste anomalie configurano una sindrome diversa dall'artrogriposi, con prognosi grave, più probabilmente di origine mendeliana autosomica o recessiva legata all'X. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE – Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti – ONLUS

Artrogriposi multipla congenita ORPHA1037

MIM: 108110

Associazioni

AIM Rare - Associazione Italiana contro le Miopatie Rare

Artrogriposi multipla congenita - ipoplasia polmonare

Vedere: Sequenza dell'acinesia fetale

Artrogriposi multipla - faccia da "fischiatore" congenita ORPHA1150

MIM: 208155

Questa sindrome è una malattia estremamente rara caratterizzata da artrogriposi multipla congenita nel neonato con scarse espressioni facciali (faccia da "fischiatore"), grave ritardo dello sviluppo psicomotorio e disfunzioni del sistema nervoso centrale e autonomo (eccessiva salivazione, instabilità della temperatura, apnea, attacchi di epilessia mioclonica e bradicardia). Sono stati descritti meno di 10 casi. In diversi pazienti della stessa famiglia sono stati osservati ampi depositi di composti di calcio. Nella metà dei casi è stata anche riportata la sequenza di Pierre Robin. È probabile una modalità di trasmissione autosomica recessiva. La morte generalmente sopravviene nei primi mesi di vita. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE – Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti – ONLUS

Artro-oftalmoplegia ereditaria progressiva

Vedere: Sindrome di Stickler

Artropatia digitale - brachidattilia familiare ORPHA85169

MIM: 606835

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra artropatia delle articolazioni interfalangeali, metacarpo-falangeali e metatarso-falangeali e brachidattilia delle falangi medie e distali. È stata descritta in numerosi soggetti appartenenti a un'estesa famiglia di 5 generazioni. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

ARVC

Vedere: Displasia aritmogena del ventricolo destro

ARVD

Vedere: Displasia aritmogena del ventricolo destro

Ascessi asettici disseminati

Vedere: Ascessi asettici sensibili ai corticosteroidi

Ascessi asettici sensibili ai corticosteroidi ORPHA54251

La sindrome da ascessi asettici sensibili ai corticosteroidi fa parte del gruppo delle malattie autoinfiammatorie. Si tratta di una malattia rara di cui finora sono stati documentati 49 casi. La prevalenza non è nota. Colpisce in particolare i giovani adulti ed è caratterizzata da attacchi ricorrenti di febbre e da lesioni simili agli ascessi profondi, che si localizzano molto frequentemente sull'addome. I marcatori dell'infiammazione nel sangue e i livelli dei granulociti neutrofili sono elevati. Gli ascessi asettici sono isolati o si associano ad altre patologie come la policondrite recidivante o una malattia viscerale infiammatoria. Gli ascessi di solito precedono, anche di diversi anni, la diagnosi della malattia viscerale infiammatoria. Si può osservare anche una dermatite con neutrofili, come il pioderma gangrenoso. L'eziologia non è nota: la ricerca di un agente patogeno, usando la PCR con

sonde specifiche e universali, fornisce risultati negativi. In alcuni casi esiste una storia familiare positiva per una malattia granulomatosa. All'esame patologico, gli accessi asettici mostrano un nucleo centrale di leucociti polimorfonucleari alterati, circondato da istiociti a palizzata e, a volte, da cellule giganti. Gli antibiotici non hanno effetti curativi per i pazienti; si ottengono invece significativi miglioramenti con i corticosteroidi e i farmaci immunosoppressori. *Autore: Dott. M. André (agosto 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Accessi asettici sistemici

Vedere: Accessi asettici sensibili ai corticosteroidi

Ascite gelatinosa

Vedere: Pseudomixoma del peritoneo

Aspartilglucosaminuria

ORPHA93

MIM: 208400

L'aspartilglucosaminuria (AGU) è una malattia da accumulo dei lisosomi che appartiene al gruppo delle oligosaccaridosi (chiamate anche glicoproteinosis), riscontrata solo raramente fuori dalla Finlandia. È dovuta alla carenza di N-aspartilglucosaminidasi, un enzima che scinde il legame N-acetil glucosamina-asparagina presente in alcune glicoproteine e nelle proteine N-glicosilate; questo causa un accumulo eccessivo di glucoasparagine nei tessuti e una loro aumentata escrezione nelle urine. La trasmissione è autosomica recessiva. I segni clinici includono un ritardo mentale lentamente progressivo, che si presenta all'esordio con impaccio motorio, ritardo del linguaggio e ipercinesia, lievi dimorfismi del volto e lieve cifoscoliosi. L'epatosplenomegalia è rara ed è stata descritta solo nei casi non finlandesi. A livello biochimico la malattia è caratterizzata dall'aumentata escrezione di aspartilglucosamina nelle urine alla cromatografia degli aminoacidi e o degli oligosaccaridi. I risultati si confermano con il riscontro di una bassa attività dell'aspartilglucosaminidasi nei linfociti, nei fibroblasti, negli amniociti o nei trofoblasti. Il gene è stato localizzato sul braccio lungo del cromosoma 14 (14q32-q33). In Finlandia, le 2 mutazioni più frequenti coprono il 98% degli alleli mutati, così da rendere possibile lo screening per gli individui eterozigoti. Altrove le mutazioni sono molto eterogenee. Ad oggi, l'unico tentativo di terapia curativa è il trapianto allogenico di midollo osseo, ma i risultati nei 5 pazienti finlandesi trattati sono limitati. *Autori: Dott. R. Froissart e Dott. I. Maire (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'aspartilglucosaminuria

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'aspartilglucosaminuria

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica dell'aspartilglucosaminuria

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Aspergillosi

ORPHA1163

L'aspergillosi comprende un ampio spettro di malattie micotiche che colpiscono prevalentemente i polmoni e sono causate da membri del genere *Aspergillus*. L'*Aspergillus fumigatus* sembra essere la specie più frequente. La trasmissione delle spore fungine all'uomo avviene per via inalatoria. La sintomatologia clinica dipende dal quadro immunologico del paziente e può includere reazioni da ipersensibilità (aspergilloso broncopolmonare allergica, ABPA), colonizzazione non invasiva di tessuti precedentemente danneggiati (aspergilloma polmonare), malattia invasiva limitata acuta o cronica (aspergilloso polmonare necrotizzante cronica, CNPA) o malattia invasiva rapidamente progressiva (aspergilloso invasiva, IA). L'ABPA si presenta insieme a asma e fibrosi cistica. La CNPA è un processo subacuto comunemente associato con malattie polmonari sottostanti, alcolismo o terapia corticosteroidea cronica. L'aspergilloma è una palla fungina che si sviluppa in lesioni polmonari cavitare già esistenti. L'IA è un'infezione, spesso fatale, che sopravviene in pazienti gravemente immunodepressi, ed è caratterizzata da invasione fungina dei vasi sanguigni. La disseminazione a altri organi è possibile. L'incidenza della IA è stata riportata tra 3 e 7% nei pazienti con trapianto di midollo osseo (BMT), tra 1,5 e 4 nelle persone sottoposte a trapianto di fegato, circa del 10% nei trapiantati di polmone e 14% nei pazienti con malattie onco-ematologiche o con trapianto di cuore. La diagnosi si basa sul reperto istopatologico e sul riconoscimento immunologico di specifici antigeni. La profilassi consiste nell'isolamento dei pazienti ad alto rischio in camere con aria a flusso laminare. Il voriconazolo, l'itraconazolo, gli azoli in fase di studio con azione antimicotica (posaconazolo, ravuconazolo, anidulafungin e micafungin) e l'amfotericina B possiedono tutti un ragionevole ampio spettro d'attività contro l'*Aspergillus*. Nonostante i progressi nella terapia, le forme invasive di aspergilloso sono spesso associate con morbidità e mortalità significative. *Autore: Dr. J. Garbino (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Aspergilloso broncopolmonare allergica

ORPHA1164

MIM: 103920

L'aspergilloso broncopolmonare allergica (ABPA) è causata da reazioni di ipersensibilità nei confronti della muffa ubiquitaria *Aspergillus fumigatus*. Si sviluppa nei pazienti asmatici (1-2% dei casi) e nel 10% dei pazienti affetti da fibrosi cistica (mucoviscidosi). È caratterizzata dalla colonizzazione cronica delle vie respiratorie da parte dell'*Aspergillus fumigatus*. Il quadro dell'ABPA è dovuto all'interazione complessa tra questa colonizzazione, le condizioni del paziente al momento della colonizzazione e la sua risposta immunitaria. La diagnosi si basa sull'associazione tra criteri maggiori e/o minori. L'ABPA viene considerata certa quando sono presenti sette criteri maggiori o sei criteri maggiori e uno minore. I criteri maggiori comprendono asma, infiltrati polmonari (tipicamente recidivanti, corticosensibili o permanenti), bronchiectasie prossimali, eosinofilia ematica (superiore a 500 elementi/mm³), immunoglobuline (Ig) e sieriche elevate (superiori a 2000 unità internazionali), test cutanei positivi all'*Aspergillus fumigatus* su lettura immediata, e presenza di precipitine (IgG) contro gli antigeni aspergillari. L'espettorato del tappo mucoso o degli stampi bronchiali, la presenza di colonie di *Aspergillus fumigatus* nell'espettorato e un test cutaneo positivo all'*Aspergillus fumigatus* su lettura ritardata sono criteri

minori di diagnosi. I tappi mucosi recidivanti causano probabilmente le bronchiectasie, che sono facilmente riconoscibili con tomografia assiale, presentandosi sotto forma di opacità cistiche o di "rotaie", spesso voluminose e predominanti nei lobi superiori dei polmoni. La diagnosi di ABPA è spesso tardiva, di conseguenza si osservano bronchiectasie in oltre l'85% dei casi. L'ABPA evolve verso la cronicità con un alternarsi di fasi di remissione e di esacerbazione. La cura consiste nella corticoterapia per via generale, per il trattamento dei sintomi acuti; le dosi vengono ridotte gradualmente nei mesi successivi alle crisi. È utile una cura antimicotica con itraconazolo. Con il tempo, l'asma può diventare corticodipendente e le lesioni polmonari, in uno stato evoluto della malattia, comprendono le bronchiectasie prossimali alle fibrosi e le distruzioni enfisematose. *Autori: Dott. B. Etienne e Prof. J.F. Cordier (aprile 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Assenza congenita dei testicoli

Vedere: Agenesia gonadica XY

Assenza congenita della valvola polmonare

ORPHA982

L'assenza congenita della valvola polmonare (APV) viene definita come la mancanza totale o parziale dei foglietti della valvola polmonare. In tutti i casi coesistono la stenosi dell'orificio dell'arteria polmonare e la dilatazione aneurismatica delle arterie polmonari. La APV si associa a malformazioni cardiovascolari semplici e complesse. Si presenta come un'anomalia isolata in pazienti non sindromici oppure fa parte di una sindrome genetica nei pazienti sindromici. L'associazione più frequente è quella tra la APV e la tetralogia di Fallot in assenza del dotto arterioso (APV tipo Fallot/ADA). L'APV con setto ventricolare integro o con difetto del setto di tipo muscolare, con dotto arterioso persistente (APV tipo non Fallot/PDA), è meno comune. Queste variazioni fenotipiche suggeriscono una patogenesi complessa, in particolare un errore nei meccanismi di sviluppo delle cellule delle creste neurali cefaliche, correlate alla sindrome da delezione cromosomica 22q11.2. I sintomi principali dell'APV sono l'insufficienza polmonare e l'ostruzione bronchiale. Il quadro clinico, però, varia ampiamente a seconda della gravità e dell'esordio dei sintomi respiratori ostruttivi. Sono state descritte diverse malattie genetiche associate all'APV. In tutte le sue forme l'APV è di solito sporadica nei pazienti non sindromici e non è stata identificata nessuna causa genetica. Al contrario, i bambini con APV tipo Fallot/ADA e con i segni clinici della sindrome di DiGeorge/Velo-cardio-facciale (DG/VCFS) presentano spesso la microdelezione 22q11.2. Nei pazienti sindromici, con APV tipo non Fallot/PDA e persistenza del dotto di Botallo, deve essere esclusa l'associazione con la sindrome da delezione 18q. Non è nota la frequenza complessiva della APV. È stato calcolato che l'APV di tipo Fallot/ADA è presente in 6/3000 nati vivi con cardiopatia congenita. La diagnosi prenatale è importante. In tutti i pazienti è indicato l'intervento chirurgico correttivo precoce, con impianto di una valvola artificiale nel tratto di efflusso del ventricolo destro e la piegatura delle arterie polmonari, la cosiddetta "manovra LeCompte", che allevia la compressione bronchiale. Se i sintomi respiratori persistono è richiesta la rivalutazione e, se necessario, un reintervento, con l'opzione di impiantare uno stent intrabronchiale estensibile. *Autore: Dott. U. Sauer (dicembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Assenza dei dermatoglifi - milia congenita

Vedere: Assenza delle impronte digitali - milia congenita

Assenza della tibia

Vedere: Ermimelia tibiale

Assenza delle impronte digitali - milia congenita

ORPHA1658

MIM: 136000

Questa sindrome è caratterizzata da bolle neonatali e milia (piccole papule bianche, localizzate prevalentemente sul viso) e agenesia dei dermatoglifi sulle mani e sui piedi. È stata descritta in 2 famiglie (una delle quali con 13 persone affette su 3 generazioni) e in un individuo non imparentato. Alcuni pazienti presentavano anche lieve camptodattilia bilaterale alle mani e ai piedi e sindattilia cutanea. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Assenza delle sopracciglia e delle ciglia - ritardo mentale

Vedere: Pseudoprogeria

Assenza dell'ulna e del perone

Vedere: Focomelia, tipo Schinzel

Associazione GIST - paraganglioma

Vedere: Sindrome di Carney-Stratakis

Associazione MURCS

ORPHA2578

MIM: 601076

L'agenesia della vagina e dell'utero è anche definita aplasia mülleriana, sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser o semplicemente sindrome di Rokitansky. La sua incidenza è di 1/4.000-5.000 neonate e di 1/20.000 donne ricoverate nei reparti di ginecologia. Si tratta di una sindrome sporadica, sebbene siano stati descritti casi familiari. I problemi principali sono l'amenorrea primaria e l'impossibilità dei rapporti sessuali o rapporti sessuali non soddisfacenti. Le pazienti hanno un fenotipo femminile, con caratteri sessuali secondari normali, come le mammelle e l'apparato pilifero pubico. La funzionalità ipofisaria e ovarica sono normali; i livelli di progesterone sono misurabili. Il cariotipo è normale (46,XX) in quasi tutte le pazienti, sebbene siano stati descritti casi di mosaicismo. In queste donne si possono riscontrare anche altri difetti, per lo più scheletrici (scoliosi, spina bifida, fusione delle vertebre a livello cervicale o lombare) o renali (rene ectopico, agenesia renale o anomalie delle vie urinarie). Quando entrambi i difetti si associano alla sindrome di Rokitansky, questa condizione è definita associazione MURCS (müllerian aplasia, renal aplasia and cervico-thoracic somite dysplasia). Per correggere l'agenesia vaginale sono state introdotte alcune tecniche chirurgiche come la procedura di McIndoe o di Vecchietti. Di solito, le altre anomalie non necessitano di essere trattate. *Autore: Dott. S. Carranza-Lira (febbraio 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Associazione tra schisi

ORPHA63862

Il termine associazione tra schisi descrive la combinazione tra due o più malformazioni, compresi i difetti del tubo neurale [DTN] (anencefalia, encefalocele, spina bifida aperta), le schisi orali (labiopalatoschisi, palatoschisi posteriore), l'onfalocele, e l'ernia diaframmatica. Diversi studi epidemiologici hanno in-

fatti dimostrato che questi difetti si associano tra loro con una frequenza molto superiore rispetto a quanto atteso casualmente. Si tratta di osservazioni rare, che hanno una frequenza di circa 1/10.000 nati. Un ampio studio relativo ai DTN ha dimostrato che l'associazione più comune è quella tra i DTN e la labioschisi, con o senza palatoschisi (67,5%), seguita da quella tra anencefalia e palatoschisi (8,3%) e tra anencefalia e onfalocoele (6,6%). Queste associazioni sono letali in oltre il 70% dei casi. Secondo un altro ampio studio, questa associazione è più comune nelle femmine (rapporto M/F 0,33), nei gemelli (4,6%), nei feti in presentazione podalica (13,7%), nei neonati di basso peso e nei prematuri. Le madri di questi neonati hanno un tasso di aborto spontaneo significativamente aumentato. Nella maggior parte dei casi, l'associazione tra schisi è sporadica; tuttavia alcuni difetti ricorrono nel 3,7% dei fratelli dei pazienti, in particolare il DTN o le schisi orali. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Associazione VATER

ORPHA887

MIM: 192350

VATER è un acronimo che identifica l'associazione tra difetti vertebrali (V), atresia anale (A), fistola tracheo-esofagea (TE) e displasia radiale (R). Il riscontro di altre possibili anomalie associate a carico del cuore (C), dei reni (R, che in precedenza stava per radiale) e degli arti (L= limb) ha ampliato l'acronimo a VACTERL. La prevalenza è stata stimata in 1/3.333-6.250. Questa associazione tra difetti può comprendere l'atresia esofagea con fistola, l'atresia anale, i difetti in riduzione preassiali degli arti superiori e le malformazioni costo-vertebrali. È stata suggerita una sottoclassificazione in due gruppi: nel primo sono comprese le malformazioni del distretto superiore, che comprendono le cardiopatie, nel secondo quelle del distretto inferiore, che comprendono i difetti renali. La diagnosi di associazione VATER viene posta in un bambino in base alla presenza di almeno 3 delle 4 malformazioni principali identificate dall'acronimo. Tuttavia non è ancora chiaro se l'associazione VATER sia un'entità nosologicamente distinta. Infatti potrebbe rientrare in un sottogruppo di condizioni simili, che comprendono l'aplasia dei dotti mülleriani, l'aplasia renale monolaterale associata alla displasia dei somiti cervico-toracici (MURCS) e lo spettro oculo-auricolo-vertebrale. Quasi tutti i casi di associazione VACTERL sono sporadici, in assenza di anomalie cromosomiche o esposizione a teratogeni. Singole anomalie dell'associazione VACTERL sono state descritte, occasionalmente, nei fratelli o nei genitori delle persone affette. Solo i casi di VACTERL associati a idrocefalo sembrano avere una base genetica definita, con anamnesi familiari evocative di una trasmissione recessiva, autosomica o legata all'X. È stata identificata una mutazione puntiforme (da A a G) nella posizione nucleotidica 3243 del DNA mitocondriale nella madre e nella sorella di un bambino affetto da VATER (che è deceduto), che hanno sviluppato successivamente una citopatia mitocondriale. È stato anche osservato che un difetto della via metabolica di sonic hedgehog (Shh) causa, nei topi, anomalie molto simili a quelle dell'associazione VATER. Tuttavia, le ipotesi patogenetiche suggerite da questi studi non possono essere ancora utilizzate nella consulenza genetica. È necessario informare i genitori dei pazienti sul rischio di ricorrenza, difficilmente stimabile, ma comunque molto basso. Fanno eccezione i casi con idrocefalo, per i quali deve essere spiegata la trasmissione recessiva, autosomica o legata all'X. L'ecografia prenatale delle gravidanze successive dovrebbe mirare alla ricerca di anomalie degli arti, dei reni e del cuore e di segni indiretti di atresia esofagea. Il trattamento deve essere multidisciplinare, compresa la presa in carico delle anomalie cardiache. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Astrocitoma

ORPHA94

MIM: 137800

Gli astrocitomi sono un gruppo complesso di tumori cerebrali, benigni e maligni, che insorgono a ogni età. Sono i tumori cerebrali più comuni e rappresentano oltre la metà dei tumori cerebrali primitivi. L'incidenza è stimata in 1/12.500. I tumori benigni più frequenti sono gli astrocitomi pilocitici giovanili (grado I) e diffusi di basso grado o gli astrocitomi fibrillari (grado II). I tumori maligni più frequenti sono gli astrocitomi anaplastici (grado III), i glioblastomi (grado IV, la forma più grave di astrocitoma; si veda questo termine), i glioblastomi a cellule giganti e i gliosarcomi. Lo xantastrocitoma pleomorfo può essere maligno o benigno. Questi tumori insorgono a ogni età, anche se i glioblastomi sono più frequenti negli adulti e nelle persone più anziane, mentre l'astrocitoma pilocitico è più frequente nei bambini e negli adolescenti. L'età alla diagnosi può influenzare la biologia e l'evoluzione del tumore; l'esito è di solito migliore nei bambini. La velocità di crescita tumorale è correlata al grado del tumore. Nei tumori maligni la durata dei sintomi è inferiore ai 3 mesi. Oltre all'irradiazione cranica, che può indurre da sola i glioblastomi, le cause responsabili di questi tumori non sono note. Le principali sindromi genetiche predisponenti sono la neurofibromatosi tipo 1, la sindrome di Turcot e la sindrome di Li-Fraumeni (si vedano questi termini). I casi familiari di astrocitoma isolato sono molto rari. La diagnosi viene fatta con la risonanza magnetica, che rivela una lesione intraparenchimale associata a un effetto della massa e alla compressione delle strutture normali. Il primo trattamento consiste nella chirurgia, che mira a rimuovere la maggior parte del tumore. Se completa, la resezione chirurgica è l'unico trattamento richiesto per gli astrocitomi benigni. Il trattamento adiuvante è necessario nei tumori maligni, qualunque sia la qualità della resezione. In caso di resezione chirurgica incompleta di un tumore benigno, il trattamento adiuvante può essere preso in considerazione. La radioterapia è di solito usata negli adulti e nei bambini dopo i 10 anni. La chemioterapia è preferita nei bambini più piccoli e può essere valutata negli adulti. I tumori che rispondono maggiormente alla chemioterapia sono gli astrocitomi pilocitici e quelli anaplastici. I tumori pilocitici sono curabili mentre quelli maligni sono spesso fatali. Le sequele neurologiche di questi tumori sulla funzione intellettiva e le conseguenze del loro trattamento possono essere gravi, soprattutto nei bambini piccoli, negli anziani e nei pazienti che richiedono irradiazioni estese. La gestione dei pazienti è multidisciplinare, e deve fare riferimento a professionisti esperti delle neoplasie cerebrali. La relativa rarità di questi tumori richiede la gestione del paziente in studi sperimentali prospettici, finalizzati a migliorare la prognosi e la qualità della sopravvivenza. La prognosi dipende dall'istologia del tumore (benigno o maligno) e dalla localizzazione (operabile o meno). *Autore: Dott. J. Grill (novembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dei tumori gliali del sistema nervoso centrale

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA
Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO
Vincenzo

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Atassia - aprassia oculomotoria, tipo 1

ORPHA1168

MIM: 208920

L'atassia - aprassia oculomotoria tipo 1 (AOA1) è una malattia neurologica che appartiene al gruppo delle atassie cerebellari autosomiche recessive. L'AOA1 è caratterizzata da andatura atassica a esordio precoce (2-6 anni), disartria, dismetria degli arti (che si manifesta nel corso della malattia), aprassia oculomotoria, debolezza e distruzione asimmetrica dei muscoli distali, modesta perdita della percezione della vibrazione e del

senso della posizione articolare e progressione lenta. Alcuni pazienti mostrano distonia, facies a "maschera", ritardo mentale. Le indagini strumentali e di laboratorio mostrano neuropatia assonale sensitivo-motoria, modesta perdita dei grandi assoni mielinizzati, atrofia cerebellare, atrofia dei peduncoli cerebrali alla risonanza magnetica e ipoalbuminemia. *Autore: Dott. F. Palau (settembre 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia - aprassia oculomotoria (gene APTX)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'atassia - aprassia oculomotoria tipo 1 e 2

A.O. S. Andrea, ROMA

Pr. CHESSA Luciana, Dr. LULLI Patrizia, Dr. PIANE Maria

Diagnosi molecolare dell'atassia - aprassia oculomotoria tipo 1 (gene APTX)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena,

Sig. DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Diagnosi molecolare dell'atassia - aprassia oculomotoria tipo 1 (gene APTX)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. GELLERA Cinzia

Diagnosi molecolare dell'atassia - aprassia oculomotoria tipo 1 (gene APTX)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. BRUSCO Alfredo, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare dell'atassia - aprassia oculomotoria tipo 1 e 2 (geni APTX e SETX)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Atassia - aprassia oculomotoria, tipo 2 (AOA2)

Vedere: Atassia spinocerebellare associata a neuropatia assonale, tipo 2

Atassia - aprassia - ritardo mentale legato all'X

ORPHA85338

Questa sindrome è caratterizzata da atassia, aprassia, ritardo mentale e/o epilessia. È stata descritta in 9 pazienti maschi appartenenti a 2 famiglie danesi non consanguinee. La malattia è trasmessa come carattere recessivo legato all'X, parzialmente espresso nelle femmine eterozigoti. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Atassia - atrofia ottica - sordità - letalità

ORPHA1187

MIM: 301835

Questa sindrome (nota come sindrome di Arts) è caratterizzata da deficit intellettuale, ipotonia a esordio precoce, atassia, ritardo dello sviluppo motorio, sordità e cecità da atrofia ottica. È stata inizialmente descritta in 12 maschi di una famiglia olandese di 5 generazioni e successivamente in una famiglia australiana. Altri sintomi sono l'ipotonia marcata, la suscettibilità alle infezioni e, tardivamente, la tetraplegia flaccida e l'areflessia. La sindrome di Arts è trasmessa come carattere recessivo legato al cromosoma X. È causata dalle mutazio-

ni missenso del gene della fosforibosil pirofosfato sintetasi 1 (PRPS1) localizzato sul cromosoma Xq22.1-q24, che è coinvolto nella biosintesi delle purine. La malattia è letale nell'infanzia (la maggior parte dei pazienti muore prima dei 5 anni) per l'elevata suscettibilità alle infezioni, soprattutto delle vie aeree superiori. Il trattamento con S-adenosilmetionina sembra utile ed è al momento in fase di valutazione. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare del malfunzionamento della fosforibosil pirofosfato sintetasi (PRPS1)

Università degli Studi di Catania, CATANIA

Pr. LAZZARINO Giuseppe

Atassia autosomica recessiva, tipo Beauce

ORPHA88644

MIM: 610743

Questa sindrome è caratterizzata da atassia cerebellare pura, a evoluzione lenta, associata a disartria. È stata descritta in 53 pazienti appartenenti a 26 famiglie di origine canadese. La trasmissione è autosomica recessiva. L'identificazione del gene-malattia mediante clonaggio posizionale ha permesso di identificare diverse mutazioni nel gene SYNE1. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Atassia cerebellare - areflessia - piede cavo - atrofia ottica - sordità neurosensoriale

ORPHA1171

MIM: 601338

Esiste un ampio numero di sindromi bene identificate che associano atassia cerebellare ad altri segni neurologici. È stata descritta nel 1996 una sola famiglia di 3 persone (madre, figlio e figlia) che presentavano atassia cerebellare ricorrente a esordio precoce, associata ad atrofia ottica progressiva e sordità neurosensoriale. L'associazione è stata definita con l'acronimo CAPOS (atassia cerebellare, areflessia, piede cavo, atrofia ottica e sordità neurosensoriale), che è stata considerata una nuova sindrome. I 3 pazienti presentavano areflessia (in assenza di neuropatia periferica), piede cavo ed espressività variabile. Le indagini neurologiche sono risultate normali e l'eziologia e la patofisiologia della malattia non sono chiare. I 3 pazienti erano normali nei primi mesi di vita e hanno sviluppato atassia acuta durante un episodio febbrile. Nel 1984 è stata descritta una famiglia turca molto più estesa, con 23 soggetti affetti, che presentavano una malattia a eredità autosomica dominante con segni simili: atrofia ottica progressiva, ipoacusia neurosensoriale progressiva e distassia. Questa sindrome si differenzia dalla CAPOS per la comparsa in età adulta di ptosi, oftalmoplegia e miopatia non specifica. Tuttavia, le 2 famiglie possono rappresentare espressioni variabili della stessa malattia, con probabile trasmissione autosomica dominante o mitocondriale (eredità materna). *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Atassia cerebellare, autosomica dominante

ORPHA99

Le atassie cerebellari a trasmissione autosomica dominante (ADCA) sono un gruppo di malattie eterogenee a livello clinico e genetico, caratterizzate da atassia lentamente progressiva della deambulazione, della postura e degli arti, disartria e/o difetti oculomotori da degenerazione cerebellare, in assenza di malattie concomitanti. Il processo degenerativo può essere

limitato al cervelletto (ADCA tipo 3), oppure può coinvolgere anche la retina (ADCA tipo 2), il nervo ottico, la regione pontomidollare, i gangli della base, la corteccia cerebrale, i nervi spinali o periferici (ADCA tipo 1). La prevalenza delle ADCA è stata stimata tra 0,8 e 3,5/100.000. L'esordio avviene di solito tra 30 e 50 anni, anche se sono stati segnalati casi a esordio precoce, durante l'infanzia, o a insorgenza tardiva, dopo i 60 anni. Nella classificazione genetica dei loci e dei geni delle atassie, le ADCA sono considerate forme spinocerebellari (SCA) e numerate seguendo l'ordine della descrizione dei geni. Molte mutazioni identificate consistono nell'espansione di triplette, la cui variazione è responsabile della variabilità nell'età di esordio, con ripetizioni più ampie nei casi a insorgenza precoce. Inoltre, l'instabilità degli alleli espansi causa il fenomeno dell'anticipazione (cioè l'insorgenza precoce e il progressivo aggravamento della malattia con il passare delle generazioni). Attualmente, la terapia è solo sintomatica e la presa in carico dell'atassia si basa sulla fisioterapia. Nel 50-80% dei casi di ADCA i test genetici permettono di identificare il gene-malattia. *Autore: Dott. L. Schöls (agosto 2003)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Atassia cerebellare, autosomica dominante, tipo 1

ORPHA94145

MIM: 109150

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante

Università degli Studi di Pisa, PISA
Pr. SICILIANO Gabriele

Atassia cerebellare, autosomica dominante, tipo 3

ORPHA94148

MIM: 117210

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante

Università degli Studi di Pisa, PISA
Pr. SICILIANO Gabriele

Atassia cerebellare, autosomica recessiva

ORPHA1172

MIM: 601238

Le atassie cerebellari autosomiche recessive (ARCA) sono un gruppo eterogeneo di malattie neurologiche rare, che coinvolgono sia il sistema nervoso centrale che quello periferico e, in alcuni casi, altri organi e apparati. Sono caratterizzate da degenerazione o sviluppo anormale del cervello e del midollo spinale, trasmissione autosomica recessiva e, in molti casi, esordio prima dei 20 anni. Le ARCA più frequenti nella popolazione caucasica sono l'atassia di Friedreich (prevalenza stimata 2-4/100.000), l'atassia-telangectasia (1-2,5/100.000) e l'atassia cerebrale precoce con conservazione dei riflessi tendinei (1/100.000). Le altre forme sono molto più rare. In base ai criteri clinici e genetici, le ARCA possono essere divise in cinque tipi: atassie congenite (anomalie dello sviluppo), atassie associate ad alterazioni metaboliche, atassie associate a difetti di riparazione del DNA, atassie degenerative e progressive, atassie associate a altre caratteristiche. Queste atassie sono dovute alla mutazione di specifici geni, che in parte sono stati identificati, come il gene della fratastina nell'atassia di Friedreich, della proteina di trasporto dell'alfatocoferolo nell'atassia con deficit isolato di vitamina E (AVED), dell'apratassina nell'atassia con aprassia oculomotoria tipo 1

(AOA 1) e della senatassina nell'atassia con aprassia oculomotoria tipo 2 (AOA 2). La diagnosi clinica deve essere confermata con esami complementari di neuroimaging (risonanza magnetica, TAC), test elettrofisiologici e, nei casi in cui sia stato identificato il gene-malattia, analisi genetiche. La correttezza della diagnosi clinica e genetica è dirimente per definire la prognosi, fornire la consulenza genetica e, in alcuni casi, avviare la terapia farmacologica. In ragione della trasmissione autosomica recessiva, è raro trovare malati tra gli antenati della famiglia. La maggior parte di queste atassie cerebellari non può beneficiare di nessun trattamento specifico, ad eccezione del deficit di coenzima Q10 e della abetalipoproteinemia. *Autore: Dott. F. Palau e C. Espinos (novembre 2006)*. Tratto da Autosomal recessive cerebellar ataxias. Orphanet J Rare Dis. 2006;1(1):47.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Associazione Malattie Rare "Mauro Baschirotto" - ONLUS

Atassia cerebellare, autosomica recessiva, tipo 1

Vedere: Atassia autosomica recessiva, tipo Beauce

Atassia cerebellare - ipogonadismo

ORPHA1173

MIM: 212840

L'associazione tra atassia cerebellare e ipogonadismo è una rara sindrome a trasmissione autosomica recessiva, descritta per la prima volta nel 1907 da Gordon Holmes. L'autopsia in un paziente ha documentato atrofia del cervelletto e dei nuclei olivari inferiori. Da allora, la definizione di degenerazione cerebello-olivare "tipo Holmes" è stata erroneamente attribuita sia ai pazienti che non presentavano anomalie genitali, sia alle atassie dominanti, solo sulla base di reperti patologici simili. L'età di esordio, il quadro neurologico e le caratteristiche endocrinologiche sono estremamente variabili, suggerendo l'eterogeneità della sindrome da atassia cerebellare - ipogonadismo. L'atassia esordisce tra la prima infanzia e la 4ª decade di vita. I segni clinici associati ai sintomi cerebellari comprendono quelli corticospinali, la demenza, la neuropatia assonale periferica e la sordità. L'ipogonadismo ha di solito un'origine ipogonadotropica, ma è stato anche osservato ipogonadismo ipergonadotropo, che può essere secondario sia a una disfunzione ipotalamica che a una disfunzione ipofisaria. La stimolazione ripetuta con l'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) permette di differenziare l'origine ipotalamica dell'ipogonadismo da quella ipofisaria. Il trattamento con gonadotropina ha determinato in un paziente l'aumento del volume testicolare e la spermatogenesi. L'imaging cerebrale rivela atrofia cerebellare e, in alcuni casi, anomalie della sostanza bianca cerebrale. In alcuni casi è stato riscontrato un deficit del complesso III e IV della catena respiratoria mitocondriale o del coenzima Q10 muscolare. *Autore: Dott. G. De Michele (novembre 2004)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Atassia cerebellare precoce con conservazione dei riflessi tendinei

Vedere: Atassia di Harding

Atassia cerebellare - ritardo mentale - atrofia ottica - anomalie cutanee

Vedere: Sindrome CAMOS

Atassia cerebellare, tipo Cayman

ORPHA94122

MIM: 601238

L'atassia cerebellare tipo Cayman è caratterizzata da ritardo psicomotorio, ipotonia e disfunzione del cervelletto (nistagmo, andatura atassica, disartria, tremore intenzionale), associati a ipoplasia del cervelletto. La prevalenza non è nota. La malattia è molto rara, anche se un effetto fondatore causa una frequenza relativamente elevata nella popolazione delle isole Cayman. La malattia è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene *ATCAY* (19p13.3) che codifica per la caytassina. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Atassia da deficit del coenzima Q10, autosomica recessiva

Vedere: Atassia da deficit di ubiquinone, autosomica recessiva

Atassia da deficit di ubiquinone, autosomica recessiva

ORPHA139485

Questa sindrome è caratterizzata da atassia progressiva a esordio infantile e atrofia cerebellare. La prevalenza non è nota. Può essere presente anche intolleranza all'esercizio fisico, associata a livelli elevati di lattato e leggero deficit cognitivo. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta al deficit di ubiquinone. Nei pazienti, sono state identificate mutazioni nel gene *CABC1*. Era già noto che questo gene svolge un ruolo nella biosintesi dell'ubichinone nel lievito. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Atassia - diabete - gozzo - insufficienza gonadica

Vedere: Sindrome di Bangstad

Atassia di Friedreich

ORPHA95

MIM: 229300

L'atassia di Friedreich è una malattia a trasmissione autosomica recessiva, che spesso esordisce nell'infanzia o nell'adolescenza, ma talvolta in età adulta. La malattia colpisce entrambi i sessi, con una prevalenza di circa 1/50.000. Si manifesta con disturbi della coordinazione dei movimenti e delle articolazioni, e altri segni neurologici (abolizione dei riflessi, disturbi della sensibilità profonda, piedi cavi e scoliosi), cardiomiopatia e talvolta diabete. Con il progredire della malattia (dopo 10-20 anni) la deambulazione autonoma diventa impossibile. Il gene-malattia, che codifica per la frataxina, è stato clonato nel 1996 e ne ha reso possibile la diagnosi molecolare. La malattia è dovuta a una diminuzione della frataxina che ha effetti secondari sul mitocondrio, con alterazione del metabolismo energetico della cellula. Sono in fase di valutazione nuove terapie, che mirano a ripristinare la funzione mitocondriale. L'assistenza prevede un assiduo controllo neurologico, cardiologico e del diabete; la riabilitazione funzionale occupa un posto importante nella cura della malattia. *Autore: Prof. A. Bice (ottobre 2004)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'atassia di Friedreich**

CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'atassia di Friedreich

IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)

Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare dell'atassia di Friedreich (gene FRDA)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare dell'atassia di Friedreich

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare dell'atassia di Friedreich

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Diagnosi molecolare dell'atassia di Friedreich (gene X25)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Dr. NACMIAS Benedetta, Pr. SORBI Sandro

Diagnosi molecolare dell'atassia di Friedreich

Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", NAPOLI

Pr. COCOZZA Sergio

Diagnosi molecolare dell'atassia di Friedreich (gene X25)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare dell'atassia di Friedreich (gene X25)

CNR, FRASCATI (RM)

Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare dell'atassia di Friedreich

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atassia di Friedreich

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare dell'atassia di Friedreich

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, GENOVA

Dr. BELLONE Emilia, Pr. MANDICH Paola

Diagnosi molecolare dell'atassia di Friedreich (gene FXN)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. GELLERA Cinzia, Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolare dell'atassia di Friedreich (gene FXN)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. BRUSCO Alfredo, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare dell'atassia di Friedreich (gene FRDA)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Atassia di Harding

ORPHA1177

MIM: 212895

L'atassia di Harding, o atassia cerebellare a esordio precoce con riflessi tendinei ritardati (EOCARR), è una malattia neurologica che appartiene alle atassie cerebellari autosomiche recessive. La sindrome è stata originariamente descritta da Harding nel 1981. L'EOCARR è l'atassia autosomica recessiva più comune, dopo quella di Friedreich. Si ritiene che sia una malattia eterogenea, caratterizzata da atassia cerebellare a esordio precoce, nella prima o nella seconda decade, con mantenimento dei riflessi tendinei profondi. In una famiglia tunisina è stato descritto un locus sul cromosoma 13q11-12, dove è stata mappata anche l'atassia spastica di Charlevoix-Saguenay. L'atassia spastica di Charlevoix-Saguenay e l'atassia di Friedreich con riflessi ritardati e progressione lenta

devono essere escluse nella diagnosi differenziale, attraverso l'analisi mutazionale del gene SACSIN e analisi della ripetizione GAA nel gene FRDA. *Autore: Dott. F. Palau (settembre 2003)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Atassia episodica con miocimia

Vedere: Atassia episodica, tipo 1

Atassia episodica, tipo 1

ORPHA37612

MIM: 160120

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia episodica tipo 1 (gene KCNA1)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare dell'atassia episodica tipo 1 e 2

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA
Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Atassia episodica, tipo 2

Vedere: Atassia parossistica familiare

Atassia episodica, tipo 3

ORPHA79135

MIM: 606554

L'atassia episodica tipo 3 (AE3) è caratterizzata da episodi di atassia generalizzata che rispondono all'acetazolamide, vertigini, tinnitus e miocimia interictale. È stata descritta in almeno 26 membri di una estesa famiglia canadese di origine mennonita. La trasmissione è autosomica dominante e il gene-malattia è stato localizzato sul cromosoma 1q42. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2007)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Atassia episodica, tipo 4

ORPHA79136

MIM: 606552

L'atassia episodica tipo 4 è caratterizzata da atassia, che di solito non risponde all'acetazolamide, vertigini e movimenti oculari anomali (anomalo puntamento oculare, nistagmo con fissazione visiva e anomalo riflesso vestibolo-oculare). È stata descritta in 2 estese famiglie, entrambe originarie del Nord Carolina. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Atassia episodica - vertigini - ronzii - miocimia

Vedere: Atassia episodica, tipo 3

Atassia Friedreich-simile con deficit selettivo di vitamina E

ORPHA96

MIM: 277460

L'atassia Friedreich-simile con deficit selettivo di vitamina E è clinicamente molto simile all'atassia di Friedreich, con la qua-

le condivide la trasmissione autosomica recessiva. È molto più rara, rispetto all'atassia di Friedreich e colpisce entrambi i sessi. Si manifesta con difficoltà alla coordinazione dei movimenti, disartria e altri disturbi neurologici (abolizione dei riflessi, disturbi della sensibilità profonda, piedi cavi e scoliosi), raramente interessa il cuore. La diagnosi viene formulata sulla base del dosaggio della vitamina E, il cui tasso ematico è molto basso. Il gene-malattia è noto, ma la sua analisi non è necessaria ai fini diagnostici. In assenza di trattamento, la sintomatologia neurologica si aggrava progressivamente fino alla perdita dell'autonomia. La cura sostitutiva, con dosi elevate di vitamina E, può rallentare o addirittura arrestare la progressione della malattia, ma deve essere praticata con continuità e associata alla riabilitazione funzionale. *Autore: Prof. A. Brice (giugno 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia Friedreich-simile con deficit selettivo di vitamina E (gene TTPA)

CNR, MANGONE (CS)
Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'atassia isolata da deficit di vitamina E (gene alfa-TTP)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Dr. NACMIAS Benedetta, Pr. SORBI Sandro

Diagnosi biochimica dell'atassia Friedreich-simile con deficit selettivo di vitamina E

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche
ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili
ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Atassia infantile con ipomielinizzazione diffusa del sistema nervoso centrale

Vedere: Sindrome CACH

Atassia - ipogonadismo - distrofia coroidea

ORPHA1180

MIM: 215470

L'atassia - ipogonadismo - distrofia coroidea o sindrome di Boucher-Neuhäuser è una malattia molto rara, caratterizzata dalla triade costituita da atassia spinocerebellare, distrofia coriorretinica, ipogonadismo ipogonadotropo, a trasmissione autosomica recessiva. L'atassia si manifesta durante l'adolescenza o la prima età adulta, mentre i segni oftalmologici si sviluppano di solito più tardi, fino alla 6ª decade di vita. È stata segnalata una risposta anomala al fattore di rilascio dell'ormone della crescita (GRF), ipoglicemia insulino-indotta e ipercalcemia ipocalciurica. Un caso è stato associato a deficit del complesso I della catena respiratoria mitocondriale e a una delezione di 5.5 kb di DNA mitocondriale nel muscolo scheletrico. *Autore: Dott. G. De Michele (novembre 2004)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Atassia parossistica familiare

ORPHA97

MIM: 108500

L'atassia parossistica familiare è una forma di atassia cerebellare caratterizzata da episodi di atassia acuta, vertigine e nausea, con una durata variabile da pochi minuti a diverse ore. Gli episodi possono essere accompagnati da disartria,

diplopia, distonia o emiplegia. Metà dei pazienti soffre di emicrania: la frequenza degli episodi varia da 2 volte l'anno a 4 volte a settimana. Possono essere provocati da stress, caffeina, alcool o dall'uso di fenitoina. Gli individui affetti sono generalmente asintomatici tra gli episodi, anche se può persistere il nistagmo o una lieve atassia. La prevalenza è sconosciuta. La trasmissione è autosomica dominante e la condizione è causata dalle mutazioni nel gene CACNA1A (cromosoma 19p13), che codifica per una proteina del canale del calcio. La diagnosi si basa sull'identificazione dei segni clinici ma la risonanza magnetica (RMN) a volte può evidenziare l'atrofia del verme del cervelletto. La diagnosi molecolare è possibile grazie all'identificazione delle mutazioni nel gene CACNA1A. Si dovrebbe proporre la consulenza genetica a tutti i pazienti poiché tutti gli individui affetti hanno un rischio del 50% di trasmettere la malattia alla loro progenie. Il trattamento con acetazolamide provoca l'interruzione o la riduzione della frequenza e della gravità degli episodi nella maggior parte dei pazienti. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia episodica tipo 2

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare dell'atassia episodica tipo 2

(gene CACNA1A)

CNR, FRASCATI (RM)

Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare dell'atassia episodica tipo 1 e 2

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atassia episodica tipo 2

(gene CACNA1A)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Atassia - ritardo della dentizione - ipomielinizzazione

Vedere: Leucoencefalopatia - atassia - ipodonzia - ipomielinizzazione

Atassia - sordità - ritardo mentale

ORPHA1188

MIM: 208850

Questa sindrome è caratterizzata da atassia progressiva a esordio nell'infanzia, sordità e ritardo mentale. È stata descritta in 2 famiglie. La trasmissione è probabilmente recessiva legata all'X. Il quadro clinico è simile a quello della sindrome di Richards-Rundle (si veda questo termine). *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Atassia spastica - anomalie oculari

Vedere: Atassia spastica - distrofia corneale

Atassia spastica - distrofia corneale

ORPHA2572

MIM: 271320

L'atassia spastica - distrofia corneale o sindrome di Mousa-Al Din-Al Nassar è caratterizzata da atassia spastica, associata

a cataratta congenita, distrofia corneale maculare e miopia non assiale. È stata descritta in una famiglia beduina consanguinea. Sono frequenti le anomalie immunologiche. Si distingue dalla sindrome cornea-cervelletto (si veda questo termine), in quanto lo sviluppo mentale è normale; inoltre la distrofia della cornea è di tipo stromale (anziché epiteliale). La malattia è monogenica a trasmissione autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Atassia spastica, tipo Charlevoix-Saguenay

ORPHA98

MIM: 270550

L'atassia spastica autosomica recessiva di Charlevoix-Saguenay (ARSACS) è una patologia neurodegenerativa caratterizzata da atassia cerebellare a insorgenza precoce accompagnata da spasticità, sindrome piramidale e neuropatia periferica. È stata inizialmente descritta nella regione Charlevoix-Saguenay del Quebec dove l'incidenza alla nascita di ARSACS è stata stimata in 1/1.932. L'incidenza e la prevalenza nel mondo rimangono sconosciute anche se l'ARSACS è molto rara negli altri Paesi, con casi descritti in Turchia, Giappone, Olanda, Italia, Belgio, Francia e Spagna. L'età di esordio, nei pazienti non originari del Quebec, è variabile (tarda infanzia, adolescenza o giovani adulti), mentre negli individui originari del Quebec l'esordio avviene tra i 12 e i 18 mesi con disturbi dell'andatura e difficoltà nella deambulazione. Altri segni precoci dell'atassia cerebellare comprendono la disartria e il nistagmo. La spasticità è progressiva fino a dominare il quadro clinico. La sindrome piramidale è caratterizzata dall'aumento dei riflessi patellari o rotulei e dalla presenza del segno di Babinski. L'esordio della neuropatia periferica è generalmente più tardivo e porta all'assenza del riflesso del tendine di Achille, con amiotrofia distale e disturbi della sensibilità profonda (aumento della sensibilità alle vibrazioni). L'ipermielinizzazione della retina (senza perdita della visione) è un segno costante nei pazienti con ARSACS originari del Quebec ma può essere assente nei pazienti di altra origine. La mancanza della spasticità agli arti inferiori è riportata in alcune famiglie giapponesi e il deficit intellettivo può essere presente in alcuni pazienti non originari del Quebec. Altri sintomi comprendono il prollasso mitrale, il piede cavo e le disfunzioni vescicali. L'ARSACS è causata da una mutazione autosomica recessiva nel gene SACS (13q11), che codifica per la saccina, una proteina di grandi dimensioni a funzione non nota. La diagnosi clinica si basa sui risultati degli studi neuroradiologici (RMN e TAC che rivelano atrofia del verme cerebellare superiore e del midollo cervicale) e sui risultati neurofisiologici (segni di neuropatia assonale e demielinizzante, con perdita della conduzione sensitiva e ridotta velocità di conduzione motoria allo studio della conduzione nervosa). Può essere utile per la diagnosi l'esame della retina. La diagnosi può essere confermata dalla presenza di mutazioni nel gene SACS. La diagnosi differenziale si pone con le altre forme di atassia autosomica recessiva, come l'atassia di Friedreich e l'atassia con carenza di vitamina E (AVED) e con le forme ereditarie di paraplegia spastica (si vedano questi termini), in particolare la paraplegia spastica 20 (SPG20, sindrome di Troyer). La diagnosi prenatale è possibile quando è stata identificata la mutazione causativa e dovrebbe essere offerta una consulenza genetica alle famiglie dei pazienti. Il trattamento è sintomatico e mira al controllo della spasticità; dovrebbe comprendere la fisioterapia, la farmacoterapia e l'uso di protesi anca-piede. Molti pazienti hanno bisogno della sedia a rotelle a partire dalla 5ª decade di vita. La morte avviene generalmente durante la 6ª decade di vita, ma sono stati riportati pazienti sopravvissuti fino alla 7ª decade. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia spastica tipo Charlevoix-Saguenay (ARSACS) (gene SACS)
B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Atassia spinocerebellare

Vedere: Atassia cerebellare, autosomica dominante

Atassia spinocerebellare a esordio infantile

ORPHA1186

MIM: 271245

L'atassia spinocerebellare a esordio infantile (IOSCA) è una malattia neurologica ereditaria, caratterizzata dal coinvolgimento precoce e grave del sistema nervoso centrale e periferico. È stata descritta esclusivamente in famiglie finlandesi. Finora sono stati pubblicati 24 casi. In Finlandia, la frequenza dei portatori di IOSCA nella popolazione è superiore a 1/230. La IOSCA è caratterizzata da atassia a esordio molto precoce, atetosi e riflessi tendinei ridotti (tra i 9 e i 18 mesi di vita). L'oftalmoplegia e la sordità neurosensoriale vengono diagnosticate durante l'infanzia. Più tardi, nel corso della malattia, compaiono altri segni, come l'atrofia ottica e la neuropatia sensoriale con progressiva perdita delle fibre mielinizzate nei nervi surali. Nelle femmine può essere presente ipogonadismo. Alcuni pazienti mostrano deficit cognitivo. L'epilessia è un sintomo tardivo e le convulsioni possono mettere a rischio la vita dei pazienti. La IOSCA è ereditata come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene C10orf2 (10q24) che codifica per l'elicasi mitocondriale Twinkle. È stato ipotizzato che la mutazione patogenetica, c.1523A>G (p.Y508C), potrebbe essere segregata da un "fondatore". Tra i pazienti descritti, 21 erano omozigoti per quella mutazione, mentre 3 erano eterozigoti composti: c.952G>A/c.1523A>G (2 pazienti) e c.1523A>G/c.1287C>T (un paziente). Le mutazioni causano una deplezione del DNA mitocondriale nel cervello e nel fegato, ma non nel muscolo. La diagnosi si basa sul quadro clinico e patologico. Gli esami sulle biopsie dei nervi surali rivelano una neuropatia assonale a esordio precoce e a progressione rapida. Gli esami di neuroimaging, che rivelano atrofia cerebellare, e l'analisi molecolare per la ricerca della mutazione c.1523A>G possono aiutare a confermare la diagnosi. Le diagnosi differenziali si pongono con le atassie cerebellari a esordio precoce associate a neuropatia assonale sensoriale ed encefalopatia epilettica, i disturbi mitocondriali associati a neuropatia assonale (come l'atassia di Friedreich), l'oftalmoplegia esterna progressiva (PEO), la sindrome da atassia recessiva mitocondriale a esordio giovanile o nell'età adulta (MIRAS), e i disturbi associati a POLG (si vedano questi termini). È disponibile il test prenatale per le famiglie nelle quali sono già state identificate le mutazioni patogenetiche. La consulenza genetica è uno strumento importante per prevenire nuovi casi, specialmente per le coppie con un primo figlio affetto: il rischio di avere un figlio affetto nelle gravidanze successive è del 25%. I pazienti affetti da IOSCA sono spesso trattati da un team multidisciplinare, comprendente il pediatra, il neurologo, lo psichiatra, il chirurgo ortopedico, i fisioterapisti e i terapisti dell'occupazione, il consulente genetista e l'assistente sociale. Il trattamento è sintomatico e può comprendere: sussidi uditivi, terapia del linguaggio e linguaggio dei segni per la sordità; fisioterapia, dispositivi ortopedici correttivi e chirurgia ortopedica per la neuropatia assonale sensoriale; sussidi per la deambulazione, sedia a rotelle, fisioterapia e terapia occupazionale per l'atassia; farmaci antiepilettici per le convulsioni e antipsicotici e antidepressivi per i sintomi psichiatrici. La prognosi non è favorevole. I pazienti sono costretti alla sedia a rotelle fin dall'adolescenza. È co-

mune la morte precoce a causa delle convulsioni gravi. Il decorso clinico sembra essere più rapido e grave (con decesso durante l'infanzia) nei pazienti con la mutazione eterozigote composta c.952G>A/ c.1523A>G. *Autori: Dott. F. Palau e Dott. C. Espinós (aprile 2009)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche
Associazione Malattie Rare "Mauro Baschirotto" - ONLUS

Atassia spinocerebellare associata a neuropatia assonale, tipo 2

ORPHA64753

MIM: 606002

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia-aprassia oculomotoria tipo 1 e 2

A.O. S. Andrea, ROMA
Pr. CHESSA Luciana, Dr. LULLI Patrizia, Dr. PIANE Maria

Diagnosi molecolare dell'atassia-aprassia oculomotoria tipo 1 e 2 (geni APTX e SETX)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Atassia spinocerebellare, autosomica dominante, tipo 7

ORPHA94147

MIM: 164500

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 14, 17)

CNR, MANGONE (CS)
Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17)

IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)
Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)
Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, FMR-1 premutazione)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Dr. NACMIAS Benedetta, Pr. SORBI Sandro

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante

Università degli Studi di Pisa, PISA
Pr. SICILIANO Gabriele

Diagnosi molecolare delle atassie spinocerebellari (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12 e 17)

Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", NAPOLI
Pr. COCOZZA Sergio

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare (SCA 1, 2, 3, 6, 7) (geni ATX1, ATX2, ATX3, ATX6, ATX7)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27)

CNR, FRASCATI (RM)
Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7)

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12, 17)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA
Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 15/16, 17, 28)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. GELLERA Cinzia, Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO
Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, malattia di Machado-Joseph) (geni ATXN1, ATXN2, ATXN3 e CACNA1A)

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA
Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO Vincenzo

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante di tipo 1 (SCA 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27) (geni KCNC3 e FGF14)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Atassia spinocerebellare - dismorfismi ORPHA1185

MIM: 271270

L'atassia spinocerebellare - dismorfismi è caratterizzata da facies caratteristica con disartria, ritardo dello sviluppo psicomotorio, atassia, scoliosi e deformità dei piedi. Sono stati identificati 3 casi. La trasmissione sembra essere autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Atassia spinocerebellare legata all'X, tipo 3

ORPHA85297

MIM: 301790

Questa sindrome è una forma di degenerazione spinocerebellare caratterizzata dalla comparsa, durante la prima infanzia, di ipotonia, atassia, sordità neurosensoriale, ritardo dello sviluppo, esotropia e atrofia ottica e un'evoluzione progressiva che porta alla morte nell'infanzia. È stata descritta in una famiglia con almeno 6 maschi affetti in 5 fratric (collegate tra loro attraverso le femmine portatrici). È trasmessa come carattere recessivo legato all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Atassia spinocerebellare legata all'X, tipo 4

ORPHA85292

MIM: 301840

L'atassia spinocerebellare legata all'X tipo 4 è caratterizzata da atassia, segni piramidali e demenza a esordio nell'età adulta. È stata descritta in 3 generazioni di un'estesa famiglia. La

malattia esordisce nella prima infanzia con ritardo nella deambulazione e tremori. I segni piramidali si presentano in modo progressivo e, durante l'età adulta, diventano gradualmente più visibili i problemi della memoria e la demenza. La trasmissione è legata all'X e non è stato ancora identificato il gene malattia. La malattia di solito porta a morte nella 6ª decade di vita. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Atassia spinocerebellare, tipo 1

ORPHA98755

MIM: 164400

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 14, 17)**

CNR, MANGONE (CS)
Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 6)

A.O. S. Andrea, ROMA
Pr. CHESSA Luciana, Dr. LULLI Patrizia, Dr. PIANE Maria

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1 e 2)

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)
Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17)

IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)
Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 17)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)
Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, FMR-1 premutazione)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Dr. NACMIAS Benedetta, Pr. SORBI Sandro

Diagnosi molecolare delle atassie spinocerebellari (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12 e 17)

Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", NAPOLI
Pr. COCOZZA Sergio

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare (SCA 1, 2, 3, 6, 7) (geni ATX1, ATX2, ATX3, ATX6, ATX7)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27)

CNR, FRASCATI (RM)
Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7)

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12, 17)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA
Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 15/16, 17, 28)
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. GELLERA Cinzia, Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare (SCA 1, 2, 3, 6) (geni ATXN1, ATXN2, ATXN3, CACNA1A)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA
Dr. CEREDA Cristina, Dr. GRIECO Gaetano

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, malattia di Machado-Joseph) (geni ATXN1, ATXN2, ATXN3 e CACNA1A)

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA
Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO Vincenzo

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante di tipo 1 (SCA 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27) (geni KCNC3 e FGF14)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Atassia spinocerebellare, tipo 2

ORPHA98756

MIM: 183090

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 14, 17)
CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 6)

A.O. S. Andrea, ROMA
Pr. CHESSA Luciana, Dr. LULLI Patrizia, Dr. PIANE Maria

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1 e 2)

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)
Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17)
IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)

Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 17)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)
Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, FMR-1 premutazione)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Dr. NACMIAS Benedetta, Pr. SORBI Sandro

Diagnosi molecolare delle atassie spinocerebellari (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12 e 17)

Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", NAPOLI
Pr. COCOZZA Sergio

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare (SCA 1, 2, 3, 6, 7) (geni ATX1, ATX2, ATX3, ATX6, ATX7)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27)

CNR, FRASCATI (RM)
Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7)

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12, 17)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 15/16, 17, 28)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. GELLERA Cinzia, Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare (SCA 1, 2, 3, 6) (geni ATXN1, ATXN2, ATXN3, CACNA1A)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA
Dr. CEREDA Cristina, Dr. GRIECO Gaetano

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO
Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, malattia di Machado-Joseph) (geni ATXN1, ATXN2, ATXN3 e CACNA1A)

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA
Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO Vincenzo

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante di tipo 1 (SCA 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27) (geni KCNC3 e FGF14)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Atassia spinocerebellare, tipo 3

ORPHA98757

MIM: 109150

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 14, 17)
CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17)

IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)
Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 17)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, FMR-1 premutazione)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Dr. NACMIAS Benedetta, Pr. SORBI Sandro

Diagnosi molecolari delle atassie spinocerebellari (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12 e 17)

Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", NAPOLI

Pr. COCOZZA Sergio

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27)

CNR, FRASCATI (RM)

Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7)

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12, 17)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 15/16, 17, 28)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. GELLERA Cinzia, Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare (SCA 1, 2, 3, 6) (geni ATXN1, ATXN2, ATXN3, CACNA1A)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA

Dr. CEREDA Cristina, Dr. GRIECO Gaetano

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, malattia di Machado-Joseph) (geni ATXN1, ATXN2, ATXN3 e CACNA1A)

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO Vincenzo

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante di tipo 1 (SCA 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27) (geni KCNC3 e FGF14)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Atassia spinocerebellare, tipo 5

ORPHA98766

MIM: 600224

Laboratori**Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante di tipo 1 (SCA 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27) (geni KCNC3 e FGF14)**

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Atassia spinocerebellare, tipo 6

ORPHA98758

MIM: 183086

Laboratori**Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 14, 17)**

CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 6)

A.O. S. Andrea, ROMA

Pr. CHESSA Luciana, Dr. LULLI Patrizia, Dr. PIANE Maria

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17)

IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)

Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 17)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, FMR-1 premutazione)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Dr. NACMIAS Benedetta, Pr. SORBI Sandro

Diagnosi molecolari delle atassie spinocerebellari (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12 e 17)

Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", NAPOLI

Pr. COCOZZA Sergio

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare (SCA 1, 2, 3, 6, 7) (geni ATX1, ATX2, ATX3, ATX6, ATX7)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27)

CNR, FRASCATI (RM)

Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7)

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12, 17)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 15/16, 17, 28)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. GELLERA Cinzia, Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolari dell'atassia spinocerebellare (SCA 1, 2, 3, 6) (geni ATXN1, ATXN2, ATXN3, CACNA1A)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA

Dr. CEREDA Cristina, Dr. GRIECO Gaetano

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, malattia di Machado-Joseph) (geni ATXN1, ATXN2, ATXN3 e CACNA1A)

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA
Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO Vincenzo

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante di tipo 1 (SCA 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27) (geni KCNC3 e FGF14)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Atassia spinocerebellare, tipo 8

ORPHA98760

MIM: 608768

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 14, 17)**

CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17) IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)

Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, FMR-1 premutazione)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Dr. NACMIAS Benedetta, Pr. SORBI Sandro

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 8, 12, 17) (geni SCA8, PPP2R2B, TBP)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig. DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27) CNR, FRASCATI (RM)

Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante di tipo 1 (SCA 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27) (geni KCNC3 e FGF14)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Atassia spinocerebellare, tipo 10

ORPHA98761

MIM: 603516

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17)**

IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)

Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27)

CNR, FRASCATI (RM)

Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante di tipo 1 (SCA 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27) (geni KCNC3 e FGF14)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Atassia spinocerebellare, tipo 12

ORPHA98762

MIM: 604326

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 14, 17)**

CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17) IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)

Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, FMR-1 premutazione)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Dr. NACMIAS Benedetta, Pr. SORBI Sandro

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 8, 12, 17) (geni SCA8, PPP2R2B, TBP)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig. DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Diagnosi molecolare delle atassie spinocerebellari (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12 e 17)

Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", NAPOLI

Pr. COCOZZA Sergio

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27) CNR, FRASCATI (RM)

Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12, 17)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante di tipo 1 (SCA 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27) (geni KCNC3 e FGF14)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Atassia spinocerebellare, tipo 13

ORPHA98768

MIM: 605259

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 13, 15, 27, 28) (geni KCNC3, ITPR1, FGF14, AFG3L2)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. BRUSCO Alfredo, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante di tipo 1 (SCA 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27) (geni KCNC3 e FGF14)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Atassia spinocerebellare, tipo 14

ORPHA98763

MIM: 605361

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 14, 17)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17)

IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)

Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27)

CNR, FRASCATI (RM)

Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante di tipo 1 (SCA 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27) (geni KCNC3 e FGF14)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Atassia spinocerebellare, tipo 15

ORPHA98769

MIM: 606658

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 15/16, 17, 28)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. GELLERA Cinzia, Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 13, 15, 27, 28) (geni KCNC3, ITPR1, FGF14, AFG3L2)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. BRUSCO Alfredo, Pr. MIGONE Nicola

Atassia spinocerebellare, tipo 16

ORPHA98770

MIM: 606658

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 15/16, 17, 28)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. GELLERA Cinzia, Dr. TARONI Franco

Atassia spinocerebellare, tipo 17

ORPHA98759

MIM: 607136

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 14, 17)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17)

IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)

Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 17)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, FMR-1 premutazione)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Dr. NACMIAS Benedetta, Pr. SORBI Sandro

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 8, 12, 17) (geni SCA8, PPP2R2B, TBP)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig. DA POZZO

Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Diagnosi molecolare delle atassie spinocerebellari (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12 e 17)

Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", NAPOLI

Pr. COCOZZA Sergio

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27)

CNR, FRASCATI (RM)

Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12, 17)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 15/16, 17, 28)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. GELLERA Cinzia, Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante di tipo 1 (SCA 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27) (geni KCNC3 e FGF14)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Atassia spinocerebellare, tipo 27

ORPHA98764

MIM: 609307

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27)

CNR, FRASCATI (RM)

Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 13, 15, 27, 28) (geni KCNC3, ITPR1, FGF14, AFG3L2)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. BRUSCO Alfredo, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante di tipo 1 (SCA 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27) (geni KCNC3 e FGF14)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Atassia spinocerebellare, tipo 28

ORPHA101109

MIM: 610246

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 15/16, 17, 28)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. GELLERA Cinzia, Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolare dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA 13, 15, 27, 28) (geni KCNC3, ITPR1, FGF14, AFG3L2)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. BRUSCO Alfredo, Pr. MIGONE Nicola

Atassia - telangectasia

ORPHA100

MIM: 208900

L'atassia - telangectasia (A-T) è l'associazione tra un'immuno-deficienza combinata grave (che interessa in particolare la risposta immuno-umorale) e un'atassia cerebellare progressiva. È caratterizzata da segni neurologici, telangectasie, suscettibilità alle infezioni e rischio elevato di sviluppare un tumore. La prevalenza media è stimata in 1/100.000 bambini. La gravità dei sintomi polmonari, neurologici e del sistema immunitario varia considerevolmente nei diversi pazienti. L'esordio di solito avviene tra il primo e il secondo anno di vita e si associa a movimenti anomali della testa e alla perdita dell'equilibrio e, successivamente, alla comparsa di un linguaggio confuso e a movimenti oculari anomali. Verso i 9-10 anni possono comparire tremori alle estremità e problemi di coordinamento, che si aggravano progressivamente. La coreoatetosi è abbastanza comune. Nella maggior parte dei casi, l'intelligenza è normale: circa il 30% dei pazienti ha difficoltà di apprendimento o deficit cognitivo moderato. Le telangectasie cutaneo-mucose compaiono tra i 3 e i 6 anni, o durante l'adolescenza. L'immunodeficienza causa infezioni recidivanti, soprattutto ai polmoni, che possono esitare in bronchiectasie. È abbastanza frequente il ritardo della crescita. L'A-T è una malattia autosomica recessiva causata dalle mutazioni inattivanti del gene ATM (11q22.3), che è espresso ubiquitariamente e codifica per una chinasi proteica che svolge un ruolo nel controllo della riparazione delle rotture a doppio filamento (DSB) nel DNA, in particolare nelle cellule di Purkinje del cervelletto e nelle cellule cerebrali, nell'endotelio della congiuntiva e della cute. La malattia A-T-simile è una variante rara di A-T dovuta all'inattivazione del gene MRE11 (11q21), che codifica per una proteina coinvolta nella riparazione delle DSB. È problematica la diagnosi clinica precoce, ma l'aumento pressoché costante nel siero dei livelli di alfa-fetoproteina (AFP) e l'analisi citogenetica possono contribuire a confermare la diagnosi (traslocazioni 7;14). A volte è necessaria la diagnosi molecolare. La diagnosi differenziale si pone con l'atassia-aprassia oculomotoria tipo 1 e 2 (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale è possibile una volta che sia stata individuata almeno una mutazione inattivante del gene ATM nel caso indice. La presa in carico è sintomatica e comprende la fisioterapia, la terapia del linguaggio e il trattamento delle infezioni e delle complicazioni polmonari. Dato che le cellule dei pazienti affetti da A-T mostrano suscettibilità ai raggi X, la

radioterapia, associata ad alcune forme di chemioterapia, deve essere usata con cautela. I bambini affetti spesso necessitano della sedia a rotelle all'età di 10-11 anni. La prognosi è grave, per la possibilità di insorgenza di infezioni respiratorie, per la neurodegenerazione, l'invecchiamento cutaneo-mucoso precoce e il rischio di sviluppare tumori (il 35% dei pazienti sviluppa un cancro prima dei 20 anni). *Autore: Prof. Dott. Stoppa-Lyonnet (ottobre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica dell'atassia telangectasia

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. PECILE Vanna

Diagnosi citogenetica dell'atassia telangectasia

Sapienza Università di Roma - Policlinico Universitario, ROMA

Pr. ELLI Raffaella, Pr. MARCUCCI Liana

Diagnosi molecolare dell'atassia telangectasia e sindromi correlate

A.O. S. Andrea, ROMA

Pr. CHEMA Luciana, Dr. LULLI Patrizia, Dr. PIANE Maria

Diagnosi citogenetica dell'atassia telangectasia

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi molecolare dell'atassia telangectasia

(geni ATM e MRE11A)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. BRUSCO Alfredo, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi citogenetica dell'atassia telangectasia

Università degli Studi di Catania, CATANIA

Pr. MATTINA Teresa, Pr. PAVONE Lorenzo

Diagnosi citogenetica dell'atassia telangectasia

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

ATDDM - Associazione Nazionale Atassia Telangectasia "Davide De Marini" - ONLUS

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Atassia - telangectasia, variante 1 (AT V1)

Vedere: Sindrome da rotture cromosomiche, tipo Nijmegen

Atassia, tipo Cayman

Vedere: Atassia cerebellare, tipo Cayman

Atassia vestibolocerebellare periodica (PATX)

Vedere: Atassia episodica, tipo 4

Atelencefalia

Vedere: XK aprosencefalia

Atelosteogenesi 1

ORPHA1190

MIM: 108720

L'atelosteogenesi 1 (AO1, formazione incompleta delle ossa) è una displasia scheletrica perinatale letale ad arti corti, con facies e aspetti radiologici peculiari. I pazienti nascono morti o muoiono subito dopo la nascita. L'ecografia prenatale è in grado di evidenziare la displasia ossea. Una corretta diagnosi

può essere posta in epoca postnatale, in base alle radiografie scheletriche e all'esame istopatologico osteocartilagineo. Esiste uno spettro fenotipico continuo, a livello radiografico, tra l'ateloosteogenesi 1 e la displasia tipo Boomerang; per questo le 2 malattie vengono raggruppate a livello nosologico. L'ateloosteogenesi 1/displasia tipo Boomerang originano da mutazioni eterozigoti nel gene che codifica per la filamina B (FLNB). Tutti i casi sono sporadici, originano da mutazioni autosomiche dominanti e de novo del gene FLNB. La malattia è stata descritta molto raramente. *Autori: Prof. D. Sillence e Prof. K. Kozlowski (novembre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ateloosteogenesi 2

ORPHA56304

MIM: 256050

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'ateloosteogenesi 2 (gene SLC26A2)

Università degli Studi di Pavia, PAVIA

Dr. FORLINO Antonella, Pr. ROSSI Antonio

Aterosclerosi - sordità - diabete - epilessia - nefropatia

ORPHA1192

MIM: 209010

Questa sindrome è caratterizzata da ipoacusia neurosensoriale, diabete mellito, deterioramento neurologico progressivo con epilessia fotomoclonica e neuropatia progressiva. È stata descritta in 2 fratelli. Sono state riportate anche aterosclerosi precoce delle arterie renali, coronarie e cerebrali. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Atireosi

ORPHA95713

MIM: 218700

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'ipotiroidismo congenito (gene TSHR)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Diagnosi molecolare di ipotiroidismo congenito (geni NKX2.1, PAX8, TSHR, TPO, DUOXs)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)

Dr. BONOMI Marco, Dr. CORDELLA Daniela, Pr. PERSANI Luca

Atrasferrinemia

ORPHA1195

MIM: 209300

L'atrasferrinemia congenita è una rarissima malattia autosomica recessiva, descritta solo in 9 pazienti, in 7 famiglie non consanguinee. La malattia è caratterizzata da un'anomala sintesi della transferrina, una proteina del plasma che trasporta il ferro nel sangue. La mancanza di sintesi della transferrina (TF) riduce il trasporto del ferro verso i precursori eritroidi che si sviluppano nel midollo osseo, con conseguente riduzione della sintesi dell'emoglobina e accumulo di ferro nei tessuti periferici (emocromatosi secondaria). I primi sintomi della malattia sono l'anemia ipocromica microcitica grave, il ritardo di crescita e le infezioni ricorrenti. Il sovraccarico di ferro si manifesta soprattutto nel fegato, nel cuore, nel pancreas, nella tiroide, nei reni e nei tendini, con sintomatologia variabile, da lieve a grave, comprendente il collasso cardiaco, epatico, l'ar-

tropatia e l'ipotiroidismo. La morte può sopraggiungere per collasso cardiaco o per polmonite. Le indagini di laboratorio documentano una grave anemia microcitica, associata a livelli molto bassi o assenti di transferrina. Il trattamento a base di infusioni di plasma o di apotransferrina purificata può stabilizzare o correggere l'anemia e il difetto di crescita. Sono state identificate mutazioni nel gene TF (3q21); uno dei pazienti è risultato eterozigote composto per una delezione/inserzione e una mutazione missenso. I polimorfismi nel gene TF sono stati correlati all'anemia con deficit di ferro nelle donne durante le mestruazioni. Il trattamento a base di infusioni di plasma o di apotransferrina purificata può stabilizzare o correggere l'anemia e il difetto di crescita. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della atrasferrinemia (gene TF)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Atresia biliare

ORPHA30391

MIM: 210500

L'atresia biliare (BA) è un difetto raro, di origine sconosciuta, che si manifesta nel periodo neonatale. È la causa più comune di ittero chirurgico colestatico in questa fascia di età. L'incidenza nella popolazione mondiale varia da 5 a 32/100.000 nati vivi ed è più elevata in Asia e nella regione del Pacifico. In Europa occidentale, l'incidenza è di 1/18.000 nati vivi. Le femmine sono colpite lievemente, più spesso rispetto ai maschi. La BA non è ereditaria e la causa non è nota. La diagnosi viene sospettata in presenza di ittero neonatale, feci discromiche e epatomegalia. I successivi accertamenti consentono di verificare lo stato delle vie biliari e di escludere altre cause di ittero colestatico neonatale. Il quadro istopatologico mostra di solito un danno infiammatorio dei dotti biliari intra- ed extraepatici, con sclerosi e restringimento o addirittura occlusione dell'albero biliare. Questa condizione, se non trattata, esita nella cirrosi e nella morte nel 1° anno di vita. Non è disponibile una terapia farmacologica efficace per il trattamento di questo difetto. Una volta che la BA è stata sospettata, deve essere eseguito al più presto, nel periodo neonatale, un intervento chirurgico (portoenterostomia di Kasai), in maniera da ripristinare il flusso biliare verso l'intestino. Nel caso in cui l'intervento di Kasai fallisca o insorgano le complicazioni cirrotiche, può essere necessario il trapianto di fegato. Al momento, approssimativamente il 90% dei pazienti con BA sopravvive e la maggior parte presenta una qualità della vita normale. *Autore: Prof. C. Chardot (aprile 2006)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Atresia biliare extraepatica e duodenale - ipoplasia del pancreas - malrotazione intestinale

Vedere: Sindrome di Martinez-Frias

Atresia della tricuspide

ORPHA1209

MIM: 605067

L'atresia della tricuspide (2% dei difetti cardiaci) consiste nell'assenza della valvola all'apertura del ventricolo destro. Come tale, può essere classificata come difetto a "ventricolo unico", non essendo possibile la riparazione di entrambi i ventricoli, tanto più che il ventricolo destro è ipoplasico. A seconda delle dimensioni del difetto interventricolare e della posizione dei vasi (posizione corretta o trasposta), può essere presente stenosi polmonare (80%), atresia polmonare (10%) e ipertensione arteriosa polmonare, spesso associata a stenosi subaortica. La cianosi è sistemica e l'elettrocardiogramma è caratteristico (asse QRS -30° con un vettore non retto in posizione

precordiale). L'ecografia conferma la diagnosi e stabilisce l'emodinamica sulla quale si basa il trattamento. Nelle forme con atresia polmonare o con stenosi molto serrata, è indicata, nel periodo neonatale, l'anastomosi sistemico-polmonare, seguita da una derivazione parziale cavo-polmonare se necessaria (dopo i 6 mesi), eventualmente completata da una derivazione cavo-polmonare (dopo i 2 anni). Nelle forme con ipertensione arteriosa polmonare, viene posizionato prima un anello, mentre, per il resto, il trattamento chirurgico è simile. L'esito a lungo termine è incerto e spesso infausto, come per altre forme di malformazione "a ventricolo unico". *Autore: Prof. D. Sidi (novembre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Atresia delle coane - sordità - cardiopatia

ORPHA1200

MIM: 608572

Sono stati descritti 5 bambini in 3 famiglie con atresia bilaterale delle coane associata a facies caratteristica con orecchie prominenti, ipertelorismo, rime palpebrali strette e anomalie del terzo esterno della palpebra inferiore. In un caso, la presenza di un'erniazione della camera anteriore dell'occhio ha richiesto l'enucleazione monolaterale. Tre pazienti presentavano un difetto cardiaco interventricolare, 3 avevano sordità e 2 labio-palatoschisi monolaterale. Tutti presentavano sviluppo psicomotorio normale. Anche se esiste una significativa sovrapposizione tra questi difetti e l'associazione CHARGE, la notevole somiglianza dei 5 bambini fa ritenere che si tratti di una sindrome nosologicamente distinta che, una volta diagnosticata, suggerisce ottimismo sullo sviluppo psicomotorio. La funzione uditiva deve comunque essere indagata. La ricorrenza in 2 delle 3 famiglie descritte suggerisce una mutazione mendeliana e un possibile gene candidato nelle regioni subtelomeriche del cromosoma 18 (18p o 18q). *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (settembre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Atresia delle orecchie - anomalie congenite multiple - ritardo mentale

Vedere: Sindrome di Cooper-Wang-Jabs

Atresia duodenale

ORPHA1203

MIM: 223400

L'atresia duodenale è un'embriopatia del tratto craniale dell'intestino caratterizzata dall'assenza completa del lume duodenale. L'incidenza dell'atresia duodenale è compresa tra 1/10.000 e 1/6.000 nati, con un ratio uguale tra i due sessi. Nel 30-52% dei neonati il difetto è isolato, ma spesso si associa ad altre anomalie congenite. Circa il 20-30% dei neonati con atresia duodenale è portatore della trisomia 21 e circa il 20-25% presenta una cardiopatia. Altre anomalie spesso associate sono il difetto di sviluppo del duodeno e il pancreas anulare (si veda questo termine), che rappresentano particolari forme cliniche dell'atresia duodenale, i difetti del tratto biliopancreatico e le cisti del coledoco. L'atresia duodenale viene classificata in 3 tipi: il tipo 1 (diaframma duodenale) è caratterizzato dalla presenza di una membrana diaframmatica mucosa e di una parete muscolare intatta; il tipo 2 (atresia duodenale completa) è contraddistinta da un cordone fibroso corto che collega le 2 estremità del duodeno atresico; il tipo 3 (sempre atresia duodenale completa) è caratterizzato dalla separazione completa delle due estremità del duodeno e si associa talora al pancreas anulare. Il quadro clinico dipende dalla gravità dell'atresia. Le ostruzioni importanti nei primi giorni di vita si associano al vomito biliare, se l'ostacolo

è intravateriano. Queste ostruzioni iniziano nelle ore immediatamente dopo la nascita e si accompagnano a problemi alimentari. I sintomi più comuni sono la perdita di peso, la disidratazione e l'acalcolosi metabolica ipocloremica. Le ostruzioni meno gravi possono evidenziarsi anche diversi mesi o anni dopo la nascita e si associano a vomito biliare senza distensione addominale (segno principale); tuttavia, l'unico sintomo può essere il ritardo della crescita. In molti casi, l'atresia duodenale è sporadica, anche se in alcune famiglie è stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva. Anche se la causa esatta dell'atresia non è nota, sono stati implicati i difetti vascolari, le anomalie nella migrazione delle cellule neurali e un difetto nella ricanalizzazione del lume duodenale. La diagnosi clinica è confermata dalla radiografia dell'addome, che mostra un aspetto a "doppia bolla" con aria bloccata all'interno della prima porzione del duodeno e dello stomaco, a causa della distensione simultanea dello stomaco e della prima porzione del duodeno (sopra la stenosi). La diagnosi prenatale è possibile nell'80-90% dei casi (si effettua con un'ecografia al 7° mese o prima che sia evidente l'aspetto a "doppia bolla"). Le diagnosi differenziali si pongono con la comparsa tardiva di una stenosi pilorica, nel caso di diaframma incompleto, e con le altre forme di atresia intestinale, il volvolo intestinale insorto su un mesentero comune e la duplicazione del duodeno. La presa in carico prevede la rianimazione e la correzione chirurgica in epoca neonatale. Le complicazioni postoperatorie sono rare, anche se in casi sporadici sono state descritte complicazioni tardive (megaduodeno, sindrome dell'ansa cieca, reflusso duodeno-gastrico, esofagite, pancreatite, colecistite, colelitiasi). La prognosi associata a un intervento chirurgico precoce è eccellente. *Autore: Prof. F. Bary (febbraio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Atresia esofagea

ORPHA1199

MIM: 189960

L'atresia esofagea (AE) comprende un gruppo di difetti congeniti che causano l'interruzione della continuità dell'esofago, in presenza o in assenza di una comunicazione persistente con la trachea. Nell'86% dei casi è presente una fistola tracheo-esofagea distale, nel 7% non si osservano tragitti fistolosi e nel 4% si riscontra una fistola tracheo-esofagea senza atresia. I casi restanti sono pazienti affetti da AE con fistole tracheoesofagee prossimali, o prossimali e distali. L'AE ha una prevalenza di 1/2.500 nati vivi. I neonati affetti dall'AE non sono in grado di deglutire e presentano una salivazione eccessiva, che richiede ripetute aspirazioni. Nel 50% dei casi sono presenti anomalie correlate, la maggior parte delle quali all'interno dell'associazione VACTERL (anomalie vertebrali, anorettali, cardiache, tracheo-esofagee, renali e difetti degli arti). L'eziologia non è nota ed è probabilmente multifattoriale. Tuttavia, sono stati ottenuti dati interessanti su modelli animali, in particolare relativi a un difetto di espressione del gene Sonic hedgehog (Shh). La maggior parte dei casi è sporadica e il rischio di ricorrenza per i fratelli è dell'1%. La diagnosi può essere suggerita in epoca prenatale, in base all'assenza o alle ridotte dimensioni, all'ecografia alla 18ª settimana di amenorrea, della bolla gastrica. La probabilità di essere in presenza di un'atresia aumenta quando coesiste un polidramnios. L'inserimento di un tubo nasogastrico alla nascita consente di confermare o di escludere la diagnosi e deve essere praticato in tutti i neonati nati da gravidanze complicate da polidramnios e in quelli che secernono, subito dopo il parto, un eccesso di muco. Nella AE il tubo non deve superare i 10 cm all'interno della bocca (un'ulteriore conferma può essere ottenuta attraverso l'esame radiologico del torace e dell'addome). Il trattamento definitivo comprende l'escissione della fistola tracheo-esofagea, la chiusura del difetto tracheale e l'anastomosi primaria dell'esofago. La correzione primaria ritardata può essere tentata solo nel caso in cui sia presente un ampio intervallo tra le estremità dell'esofago. Solo di rado

è necessario intervenire con la sostituzione dell'esofago. La sopravvivenza dipende dal peso neonatale e dalla concomitanza di una cardiopatia grave. I neonati che pesano oltre 1,5 kg e non presentano altri problemi cardiaci raggiungono un tasso di sopravvivenza quasi pari al 100%, ma il tasso di sopravvivenza diminuisce in presenza di altri fattori di rischio. *Autore: Prof. L. Spitz (maggio 2007)*. Tratto da Oesophageal atresia. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:24.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Atresia laringea

ORPHA1202

MIM: 150300

L'atresia o membrana laringea congenita è una rara malformazione che consiste in una struttura membranosa, che si estende lungo il lume della laringe a livello delle corde vocali. La prevalenza alla nascita è inferiore a 1/10.000. I segni possono manifestarsi a qualsiasi età (voce rauca o fioca e frequenti infezioni delle vie respiratorie superiori), ma l'esordio avviene di solito durante l'infanzia (distress respiratorio, stridore e pianto insolito). Possono essere associate a questa malformazione altre anomalie della laringe, come la schisi ventrale della laringe e la stenosi sottoglottica. Questa malformazione è il risultato di uno sviluppo embrionale anomalo della laringe, che scaturisce dal riassorbimento incompleto dello strato epiteliale, che normalmente oblitera l'apertura della laringe in sviluppo all'incirca alla 6ª settimana di gestazione. Questo strato è, di solito, completamente eliminato entro la 10ª settimana. Dato che il riassorbimento procede dal lato dorsale a quello ventrale, le membrane laringee si posizionano anteriormente, lasciando un lume posteriore. La modalità di trasmissione di questa anomalia, in molteplici famiglie, sembra essere autosomica dominante. Possono essere anche osservate, nei pazienti con membrana laringea congenita, anomalie cromosomiche e cardiovascolari. Di conseguenza, questi pazienti dovrebbero sottoporsi a screening genetico, compresa la ricerca della delezione del cromosoma 22q11, e a un'approfondita valutazione cardiovascolare, che comprende l'imaging dell'arco aortico. Gli obiettivi principali della presa in carico della membrana laringea congenita sono quelli di fornire una via aerea pervia e di migliorare la qualità di voce. Tuttavia, le corde vocali tendono alla fibrosi e alla formazione di tessuto di granulazione dopo l'intervento chirurgico. Il trattamento di elezione per la membrana laringea congenita è la laringotomia e il posizionamento di uno stent. È stata anche sperimentata la terapia laser. Si può ottenere un miglioramento della voce solo nei pazienti con membrane sottili. Il trattamento per le membrane spesse, con o senza stenosi sottoglottica congenita, resta insoddisfacente. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Atrofia convoluta della retina

Vedere: Iperornitinemìa

Atrofia corioretinica bifocale progressiva

ORPHA75373

MIM: 600790

L'atrofia corioretinica bifocale progressiva (PBCRA) è una distrofia corioretinica precoce, caratterizzata da ampie lesioni atrofiche sulla macula e sulla retina nasale, nistagmo, miopia, ridotta acuità visiva e progressione lenta. È stata descritta in 2 estese famiglie. La trasmissione è autosomica dominante; il gene-malattia è stato mappato sul cromosoma 6q, vicino al locus macular dystrophy retinal 1 (MCDR1). *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana

ORPHA101

MIM: 125370

L'atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana è un'afezione neurodegenerativa estremamente rara. In Europa colpisce meno di una persona ogni milione, mentre è molto frequente in Giappone. È una malattia ad eredità autosomica dominante e il quadro clinico varia considerevolmente a seconda dell'età di esordio, che è estremamente variabile: dalla prima infanzia fino a dopo i 60 anni. Le forme precoci sono caratterizzate da epilessia mioclonica progressiva, associata a demenza, mentre nelle forme tardive predominano l'atassia cerebellare e la coreo-atetosi. La mutazione consiste nell'espansione di triplette in un gene localizzato sul cromosoma 12. È disponibile la diagnosi molecolare. L'evoluzione è progressiva e porta alla perdita dell'autonomia in un arco di tempo compreso tra 5 e 20 anni. Il trattamento è esclusivamente sintomatico (antiepilettici per esempio), associato alla riabilitazione funzionale. *Autore: Prof. A. Brice (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana

IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)

Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare dell'atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare dell'atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Dr. NACMIAS Benedetta, Pr. SORBI Sandro

Diagnosi molecolare dell'atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana

Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", NAPOLI

Pr. COCOZZA Sergio

Diagnosi molecolare dell'atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana (gene ATN1)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. GELLERA Cinzia, Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolare dell'atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana (gene DRPLA)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare della atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana (gene ATN1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Atrofia microvillare congenita

Vedere: Malattia da inclusioni microvillari

Atrofia multisistemica

ORPHA102

MIM: 146500

L'atrofia multisistemica (MSA) è una rara malattia neurodegenerativa caratterizzata dall'associazione variabile tra segni parkinsoniani, cerebellari, del sistema autonomo e piramidali. Nel cervello dei pazienti con MSA si osservano inclusioni gliali citoplasmatiche (GCI) patognomoniche, che contengono alfa-sinucleina. La malattia appartiene al gruppo delle cosiddette alfa-sinucleinopatie, che comprende la demenza con corpi di Lewy, la malattia di Parkinson e la malattia di Hallervorden-Spatz, caratterizzate dall'aggregazione di alfa-sinucleina nelle regioni colpite del cervello. Questa malattia esordisce mediamente tra i 30 e i 50 anni e ha una evoluzione rapida, con una durata media di 9 anni. La maggior parte dei pazienti presenta, in origine, una sindrome parkinsoniana acinetica-rigida oppure sintomi autonomici, come la disfunzione erettile e la disfunzione della vescica. L'atassia cerebellare può alternativamente prevalere sul fenotipo clinico. La MSA è stata suddivisa in MSA-P e MSA-C, a seconda della predominanza dei sintomi parkinsoniani o di quelli cerebellari. I sintomi parkinsoniani mostrano, tipicamente, una risposta insufficiente alla terapia con Levodopa. Solo l'autopsia consente di confermare la diagnosi della MSA. *Autore: Dott. R. Krüger (novembre 2004)*.

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Atrofia muscolare - atassia - retinite pigmentosa - diabete mellito

ORPHA2579

MIM: 158500

Questa malattia è caratterizzata da atrofia muscolare, atassia, retinite pigmentosa e diabete mellito. È stata descritta in 10 persone di una famiglia, su 4 generazioni. Sono stati osservati diversi casi di trasmissione maschio/maschio. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Atrofia muscolare dei cingoli da deficit di FKR1P

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 21

Atrofia muscolare spinale - complesso di Dandy-Walker - cataratta

ORPHA73245

Questa sindrome è caratterizzata da debolezza muscolare distale simmetrica infantile e atrofia degli arti inferiori, cataratta polare anteriore bilaterale e malformazione di Dandy-Walker. È stata descritta in 2 fratelli. Non sono stati riportati deficit neurosensoriali o cognitivi. Il cariotipo dei 2 pazienti era normale. Non sono state identificate mutazioni nel gene che codifica per la sopravvivenza del motoneurone (SMN), né nella proteina inibitoria dell'apoptosi neuronale (NAIP) né del recettore degli androgeni. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Atrofia muscolare spinale cronica

Vedere: Atrofia muscolare spinale prossimale, tipo 2

Atrofia muscolare spinale dell'adulto

Vedere: Atrofia muscolare spinale prossimale, tipo 4

Atrofia muscolare spinale e bulbare

Vedere: Malattia di Kennedy

Atrofia muscolare spinale giovanile

Vedere: Atrofia muscolare spinale prossimale, tipo 3

Atrofia muscolare spinale infantile

Vedere: Atrofia muscolare spinale prossimale, tipo 1

Atrofia muscolare spinale intermedia

Vedere: Atrofia muscolare spinale prossimale, tipo 2

Atrofia muscolare spinale prossimale

ORPHA70

MIM: 253300

Le atrofie muscolari spinali prossimali (PSMA) sono un gruppo di malattie neuromuscolari, caratterizzate da debolezza muscolare progressiva dovuta alla degenerazione e alla perdita dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e dei nuclei del tronco encefalo. La prevalenza è stimata in circa 1/30.000. In base all'età d'esordio e alla gravità della malattia, sono stati definiti 4 sottotipi: tipo 1 (PSMA1/SMAI), la forma più grave, con esordio prima dei 6 mesi di vita; tipo 2 (PSMA2/SMAII), con esordio tra i 6 e i 18 mesi di vita; tipo 3 (PSMA3/SMAIII), con esordio tra l'infanzia e l'adolescenza; tipo 4 (PSMA4/SMAIV), la forma meno grave, con esordio nell'età adulta (si vedano questi termini). Tutti i tipi sono caratterizzati da debolezza muscolare e atrofia di grado variabile, che interessa particolarmente gli arti inferiori e i muscoli respiratori. La debolezza è quasi sempre simmetrica e progressiva. Possono essere presenti scoliosi, retrazioni muscolari e contratture articolari. Sono comuni il reflusso gastroesofageo e la stitichezza. Il 95% circa delle PSMA è causato da delezioni omozigoti (sia dell'esone 7, che degli esoni 7 e 8) nel gene SMN1 (5q12.2-q13.3), che codifica per la proteina SMN (survival motor neuron). È stato inoltre identificato un secondo gene (SMN2; 5q13.2) che contribuisce a produrre solo il 10% della proteina SMN a lunghezza completa. Pur con alcune eccezioni, la gravità della PSMA correla inversamente con il numero delle copie del gene SMN2: i pazienti con 3 o 4 copie di solito sviluppano le PSMA3/4, piuttosto che la PSMA1. Sono state identificate anche delezioni del gene NAIP (5q13.1) che possono modificare la gravità della malattia. La trasmissione delle delezioni di SMN1 e NAIP è autosomica recessiva. Circa il 2% dei casi è dovuto a mutazioni de novo. La diagnosi si basa sulla storia e sull'esame clinico e può essere confermata dall'analisi genetica. Possono essere utili anche l'elettromiografia e la biopsia muscolare. La diagnosi differenziale si pone con la sclerosi laterale amiotrofica, le distrofie muscolari congenite, le miopatie congenite, la sclerosi laterale primitiva, la miastenia gravis e le malattie del metabolismo dei carboidrati (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale può essere effettuata con l'analisi molecolare sugli amniociti o sui villi coriali. La consulenza genetica dovrebbe essere offerta ai pazienti e ai loro familiari. Sono in corso sperimentazioni cliniche per identificare possibili trattamenti farmacologici, che si rivolgono in particolare ad aumentare i livelli della proteina SMN a lunghezza completa. Tuttavia, al momento, il trattamento è sintomatico e si basa su approcci multidisciplinari, ai fini di migliorare la

qualità della vita. Sono necessarie la fisioterapia e le terapie occupazionali e respiratorie. Possono essere necessarie la ventilazione non invasiva e la gastrostomia. La terapia antibiotica è usata in presenza di infezioni polmonari. La scoliosi e i sintomi articolari possono richiedere la correzione chirurgica. I pazienti possono necessitare della sedia a rotelle o di corsetti di sostegno della schiena. La prognosi dipende dalla gravità della malattia, che correla di solito con l'età d'esordio: le forme a esordio più precoce si associano per lo più a una prognosi peggiore, mentre l'aspettativa di vita si avvicina alla norma nelle forme a esordio più tardivo. La morte può sopraggiungere a causa dell'insufficienza respiratoria e delle infezioni. *Autore: Dott. H. Topaloglu (luglio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (gene SMN)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (gene SMN1)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (gene SMN1)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA

Dr. CEREDA Cristina, Dr. GRIECO Gaetano

Associazioni

Fondazione Federica

ASAMSI - Associazione Studio Atrofie Muscolari Spinali Infantili - ONLUS

Associazione di Volontariato Girotondo - ONLUS

Associazione Malattie Rare "Mauro Baschiroto" - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Atrofia muscolare spinale prossimale, tipo 1

ORPHA83330

MIM: 253300

L'atrofia muscolare spinale prossimale tipo 1 (PSMA1/SMA1) è una grave forma infantile di atrofia muscolare spinale prossimale (si veda questo termine) caratterizzata da importante e progressiva debolezza muscolare e ipotonia da degenerazione e perdita dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e dei nuclei del tronco encefalo. La prevalenza è stimata attorno a 1/80.000 e l'incidenza annuale in 1/10.000. La patologia è leggermente più frequente nei maschi rispetto alle femmine. L'esordio avviene prima dei 6 mesi di vita (generalmente prima dei 3 mesi). La debolezza muscolare grave (quasi sempre simmetrica) interessa dapprima prossimalmente gli arti e poi progressivamente le estremità distali (mani e piedi). Il pianto è debole. Sono comuni la suzione ipovalida e i disturbi della deglutizione, con conseguenti difficoltà all'alimentazione. I riflessi tendinei profondi sono assenti. È comune l'insufficienza respiratoria. Possono essere presenti lievi contratture (delle ginocchia e, più raramente, dei gomiti) e la scoliosi. I pazienti non sono in grado di sedere senza supporto e non raggiungono mai la deambulazione. Analogamente alle altre forme di PSMA, la PSMA1 è in primo luogo causata dalle delezioni omozigoti del gene SMN1 (5q12.2-q13.3) che codifica per la proteina SMN (survival motor neuron). Pur con qualche eccezione, la gravità della malattia correla inversamente con il numero delle copie del secondo gene SMN (SMN2; 5q13.2). I pazienti con PMSA1 hanno un numero basso di copie di SMN2 (1 o 2). Nei pazienti con PSMA1 sono state identificate anche delezioni del gene NAIP (5q13.1), che possono modificare la gravità della malattia. La trasmissione è autosomica recessiva, ma può essere causata da mutazioni de novo in circa il 2% dei casi. La diagnosi si basa sulla storia e sulla valutazione clinica e può essere confermata dall'ana-

lisi genetica. La diagnosi differenziale si pone con la PMSA2/SMALL, le distrofie muscolari congenite, le miopatie congenite, alcune patologie mitocondriali a esordio precoce e le malattie del metabolismo dei carboidrati (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale è possibile con l'analisi molecolare sugli amniociti o sui villi coriali. La consulenza genetica dovrebbe essere offerta a tutte le famiglie. Sono in corso sperimentazioni cliniche, per identificare potenziali trattamenti farmacologici, principalmente rivolti ad aumentare i livelli della proteina SMN a lunghezza completa. Tuttavia, al momento, il trattamento resta sintomatico e si basa su un approccio multidisciplinare finalizzato a migliorare la qualità della vita. È necessario un supporto respiratorio ed è raccomandata la fisioterapia. Possono essere utili la ventilazione non invasiva e la gastrostomia. La terapia antibiotica è utile solo nel caso di infezioni polmonari. La prognosi è di solito infausta, in quanto molti pazienti muoiono nei primi 2 anni di vita per insufficienza respiratoria. Tuttavia, in alcuni casi, i sintomi sono stabili o regrediscono e i pazienti possono vivere più a lungo. *Autore: Dott. H. Topaloglu (luglio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (gene SMN)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi molecolare delle atrofie muscolari spinali

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA

Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale prossimale

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (gene SMN1)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (SMA1, 2, 3; geni SMN1 e SMN2)

Università degli Studi di Padova, PADOVA

Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (geni SMN1 e SMN2)

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI

Pr. PALKA Giandomenico, Pr. STUPPIA Liborio

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (geni SMN1 e SMN2)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (geni SMN1 e SMN2)

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Pr. DAMANTE Giuseppe, Dr. LONIGRO Renata

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (gene SMN1)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolari dell'atrofia muscolare spinale, tipo 1

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. BRAHE Christina, Pr. NERI Giovanni, Dr. TIZIANO Francesco Danilo

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA

Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale prossimale, tipo 1, 2 e 3 (gene SMN)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolari dell'atrofia muscolare spinale

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CALI Francesco, Pr. ROMANO Valentino

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale prossimale (gene SMN1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi genetica preconcettuale sul primo globulo polare (analisi dei microsattelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA

Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Associazioni

Fondazione Federica

ASAMSI - Associazione Studio Atrofie Muscolari Spinali Infantili - ONLUS

Associazione di Volontariato Girotondo - ONLUS

Associazione Malattie Rare "Mauro Baschiroto" - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Atrofia muscolare spinale prossimale, tipo 2

ORPHA83418

MIM: 253550

L'atrofia muscolare spinale prossimale tipo 2 (PSMA2/SMALL) è una forma infantile cronica di atrofia muscolare spinale prossimale (si veda questo termine), caratterizzata da debolezza muscolare e ipotonia da degenerazione e perdita dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e dei nuclei del tronco encefalo. La prevalenza è stimata in circa 1/70.000. La malattia è leggermente più frequente nei maschi rispetto alle femmine. L'esordio della malattia avviene tra i 6 e i 18 mesi di vita (generalmente intorno ai 15 mesi). Di solito i bambini affetti hanno difficoltà nella stazione seduta autonoma e a 1 anno di vita non hanno acquisito la stazione eretta autonoma e la deambulazione. La debolezza muscolare (quasi sempre simmetrica) interessa prevalentemente gli arti inferiori e i muscoli del tronco. È comune il tremore delle dita, l'insufficienza respiratoria, la scoliosi e le fratture secondarie a traumi anche di minima entità. Come le altre forme di PSMA, la PSMA2 è di solito causata da delezioni nel gene SMN1 (5q12.2-q13.3) che codifica per la proteina SMN (survival motor neuron). Pur con qualche eccezione, la gravità della malattia nelle PSMA correla inversamente con il numero di copie del secondo gene SMN (SMN2; 5q13.2). I pazienti con PSMA2 hanno in media 3 copie di SMN2. Nei pazienti con PSMA2 sono state identificate anche delezioni del gene NAIP (5q13.1) che possono modificare la gravità della malattia. La trasmissione è autosomica recessiva, ma in circa il 2% dei casi la malattia è causata da mutazioni de novo. La diagnosi si basa sulla storia e sulla valutazione clinica e può essere

confermata dall'analisi genetica. Possono essere necessarie l'elettromiografia e la biopsia muscolare. La diagnosi differenziale si pone con la sclerosi laterale amiotrofica, le distrofie muscolari congenite, le miopatie congenite, le sclerosi laterali primitive, la miastenia gravis e le malattie del metabolismo dei carboidrati (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale è possibile con l'analisi molecolare degli amniociti o dei villi coriali. La consulenza genetica dovrebbe essere offerta a tutte le famiglie affette. Sono in corso sperimentazioni cliniche per identificare i possibili trattamenti farmacologici per la PSMA2, che sono principalmente rivolti ad aumentare i livelli della proteina SMN a lunghezza completa. Tuttavia, al momento, il trattamento resta sintomatico, ed è di natura multidisciplinare, finalizzata a migliorare la qualità della vita. È necessario il supporto respiratorio. Sono raccomandate la fisioterapia e la terapia occupazionale. Può essere utile la ventilazione non invasiva. La terapia antibiotica è richiesta nel caso di infezione polmonare. La scoliosi può richiedere corsetti per il sostegno della schiena o la correzione chirurgica. L'aspettativa di vita per i pazienti con PSMA2 è variabile. Con il trattamento opportuno, soprattutto per l'insufficienza respiratoria, la maggior parte dei pazienti sopravvive oltre la vita adulta, pur non raggiungendo la deambulazione autonoma. *Autore: Dott. H. Topaloglu (luglio 2009)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (gene SMN)**

CNR, MANGONE (CS)

Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi molecolare delle atrofie muscolari spinali

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA

Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLINI Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale prossimale

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (gene SMN1)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (SMA1, 2, 3; geni SMN1 e SMN2)

Università degli Studi di Padova, PADOVA

Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (geni SMN1 e SMN2)

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI

Pr. PALKA Giandomenico, Pr. STUPPIA Liborio

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (geni SMN1 e SMN2)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (geni SMN1 e SMN2)

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Pr. DAMANTE Giuseppe, Dr. LONIGRO Renata

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (gene SMN1)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. BRAHE Christina, Pr. NERI Giovanni, Dr. TIZIANO Francesco Danilo

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA

Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale prossimale, tipo 1, 2 e 3 (gene SMN)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CALÌ Francesco, Pr. ROMANO Valentino

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale prossimale (gene SMN1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

Fondazione Federica

ASAMSI - Associazione Studio Atrofie Muscolari Spinali Infantili - ONLUS

Associazione di Volontariato Girotondo - ONLUS

Associazione Malattie Rare "Mauro Baschiroto" - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Atrofia muscolare spinale prossimale, tipo 3

ORPHA83419

MIM: 253400

L'atrofia muscolare spinale prossimale tipo 3 (PSMA3/SMAlII) è una forma relativamente lieve di atrofia muscolare spinale prossimale (si veda questo termine) caratterizzata da debolezza muscolare e ipotonia da degenerazione e perdita dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e dei nuclei del tronco encefalo. La prevalenza è stimata in circa 1/375.000. La malattia si manifesta dopo i 12 mesi di vita (generalmente tra l'infanzia e l'adolescenza), dopo l'acquisizione della deambulazione autonoma. Alcuni autori distinguono 2 sottotipi (PSMA3a/SMAlIIa e PSMA3b/SMAlIIb): la PSMA3a comprende i pazienti con esordio prima dei 3 anni, mentre la PSMA3b quelli con esordio dopo i 3 anni. Sono comuni le difficoltà nella deambulazione, nella corsa e nel salire e scendere le scale. La debolezza muscolare colpisce soprattutto le gambe e i muscoli pelvici, per poi progredire verso le spalle e le braccia. Le gambe sono di solito maggiormente interessate rispetto alle braccia. Sono comuni la debolezza e i tremori alle dita; il riflesso patellare è assente. Analogamente alle altre forme di PSMA, la PSMA3 è dovuta di solito alle delezioni del gene SMN1 (5q12.2-q13.3) che codifica per la proteina SMN (survival motor neuron). Pur con qualche eccezione, la gravità della malattia nelle PSMA correla inversamente con il numero delle copie del secondo gene SMN (SMN2; 5q13.2). I pazienti con PSMA3 hanno 3 (PSMA3a) o 4 (PSMA3b) copie di SMN2. Sono state identificate delezioni del gene NAIP (5q13.1) nei pazienti con PSMA3; tali delezioni possono modificare la gravità della malattia, anche se meno spesso rispetto ai pazienti con PSMA1 e 2. La trasmissione è autosomica recessiva, ma circa il 2% dei casi è causato da mutazioni de novo. La diagnosi si basa sulla storia e sulla valutazione clinica e può essere confermata con l'analisi genetica. Possono essere necessarie l'elettromiografia e la biopsia muscolare. La diagnosi differenziale si pone con la sclerosi laterale amiotrofica, le distrofie muscolari congenite, le miopatie congenite, la sclerosi laterale primitiva, la miastenia gravis e i difetti del metabolismo dei carboidrati (si vedano

questi termini). La diagnosi prenatale è possibile con l'analisi molecolare sugli amniociti o sui villi coriali e la consulenza genetica dovrebbe essere offerta ai pazienti e alle loro famiglie. Sono in corso sperimentazioni cliniche per identificare terapie farmacologiche specifiche per le PSMA. Studi preliminari hanno indicato che l'acido valproico (un inibitore dell'istone-deacetilasi) può migliorare quantitativamente la forza muscolare e soggettivamente le funzioni motorie nei pazienti con PSMA3. Tuttavia, al momento, il trattamento è sintomatico, e si basa su un approccio multidisciplinare finalizzato a migliorare la qualità della vita. Sono raccomandate la fisioterapia e la terapia occupazionale. Alcuni pazienti possono necessitare della sedia a rotelle durante l'infanzia (più spesso quelli con PSMA3a), mentre altri mantengono la capacità di deambulare nella vita adulta (più spesso quelli con PSMA3b). La PSMA3 progredisce lentamente e l'aspettativa di vita è di solito normale. Tuttavia, le deformità della colonna vertebrale sono frequenti e le complicazioni possono causare costrizioni polmonari. *Autore: Dott. H. Topaloglu (luglio 2009)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (gene SMN)**

CNR, MANGONE (CS)

Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi molecolare delle atrofie muscolari spinali

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA

Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale prossimale

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (gene SMN1)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (SMA1, 2, 3; geni SMN1 e SMN2)

Università degli Studi di Padova, PADOVA

Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (geni SMN1 e SMN2)

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI

Pr. PALKA Giandomenico, Pr. STUPPIA Liborio

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (geni SMN1 e SMN2)

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Pr. DAMANTE Giuseppe, Dr. LONIGRO Renata

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (gene SMN1)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. BRAHE Christina, Pr. NERI Giovanni, Dr. TIZIANO Francesco Danilo

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA

Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale prossimale, tipo 1, 2 e 3 (gene SMN)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CALI Francesco, Pr. ROMANO Valentino

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale prossimale (gene SMN1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

Fondazione Federica

ASAMSI - Associazione Studio Atrofie Muscolari Spinali Infantili - ONLUS

Associazione di Volontariato Girotondo - ONLUS

Associazione Malattie Rare "Mauro Baschirotto" - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Atrofia muscolare spinale prossimale, tipo 4

ORPHA83420

MIM: 271150

L'atrofia muscolare spinale prossimale tipo 4 (PSMA4/SMAIV) è la forma ad esordio adulto dell'atrofia muscolare spinale prossimale (si veda questo termine), caratterizzata da debolezza muscolare e ipotonia da degenerazione e perdita dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e dei nuclei del tronco encefalo. La prevalenza è stimata in circa 1/300.000. La PSMA4 di solito si manifesta nella 2^a o 3^a decade di vita. La debolezza muscolare colpisce soprattutto gli arti inferiori e i muscoli pelvici e poi progressivamente coinvolge le spalle e le braccia. È comune l'andatura a base allargata. Possono essere presenti tremori alle dita, fascicolazioni e ipertrofia del polpaccio. Il quadro clinico è simile a quello della PSMA3/SMAIII (si veda questo termine), ma nella PSMA4 la debolezza a livello motorio è meno grave. Analogamente alle altre forme di PSMA, la PSMA4 si associa alle delezioni del gene SMN1(5q12.2-q13.3) che codifica per la proteina SMN (survival motor neuron). Le delezioni del gene SMN1 si trasmettono con modalità autosomica recessiva. Pur con alcune eccezioni, la gravità della malattia nelle PSMA correla inversamente con il numero delle copie del secondo gene SMN (SMN2; 5q13.2); alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti con il fenotipo PSMA4 lieve hanno copie multiple (da 4 a 6) di SMN2. Tuttavia, in alcuni pazienti con diagnosi di PSMA4 non sono state identificate mutazioni nel gene SMN1; in questi casi l'anomalia genetica non è nota. La diagnosi si basa sulla storia e sulla valutazione clinica. Nei pazienti con anomalie del gene SMN1, la diagnosi può essere confermata dall'analisi genetica. Possono essere necessarie l'elettromiografia e la biopsia muscolare. La diagnosi differenziale si pone con la sclerosi laterale amiotrofica, la sclerosi laterale primitiva, la miastenia gravis e le malattie del metabolismo dei carboidrati (si vedano questi termini). Dovrebbe essere offerta la consulenza genetica; la diagnosi prenatale può essere effettuata nelle famiglie nelle quali sono state identificate le mutazioni del gene SMN1. Il trattamento è sintomatico, coinvolgendo un approccio multidisciplinare finalizzato a migliorare la qualità della vita. Sono raccomandate la fisioterapia e la terapia occupazionale. Sono in corso sperimentazioni cliniche che mirano a identificare trattamenti farmacologici specifici per la PSMA; studi preliminari hanno indicato che l'acido valproico (un inibitore dell'istone-deacetilasi) può migliorare quantitativamente la forza muscolare e soggettivamente la funzione motoria nei pazienti con PSMA4. La PSMA4 è la forma più

lieve di PSMA e di solito la malattia ha un decorso benigno, in quanto i pazienti possono avere un'aspettativa di vita normale. *Autore: Dott. H. Topaloglu (luglio 2009)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (gene SMN)**

CNR, MANGONE (CS)

Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi molecolare delle atrofie muscolari spinali

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA

Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale prossimale

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (gene SMN1)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (SMA1, 2, 3; geni SMN1 e SMN2)

Università degli Studi di Padova, PADOVA

Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (geni SMN1 e SMN2)

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI

Pr. PALKA Giandomenico, Pr. STUPPIA Liborio

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (geni SMN1 e SMN2)

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Pr. DAMANTE Giuseppe, Dr. LONIGRO Renata

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale (gene SMN1)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. BRAHE Christina, Pr. NERI Giovanni, Dr. TIZIANO Francesco Danilo

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA

Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CALI Francesco, Pr. ROMANO Valentino

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale prossimale (gene SMN1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

Fondazione Federica

ASAMSI - Associazione Studio Atrofie Muscolari Spinali Infantili - ONLUS

Associazione di Volontariato Girotondo - ONLUS

Associazione Malattie Rare "Mauro Baschirotto" - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Atrofia olivo-ponto-cerebellare - sordità ORPHA2732

Questa sindrome è caratterizzata da atrofia olivo-ponto-cerebellare ad esordio infantile, sordità neurosensoriale e difficoltà del linguaggio. È stata descritta in meno di 15 bambini. Molti casi sono sporadici, anche se è stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva in 3 casi. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Atrofia ottica ORPHA103

MIM: 165300

Le atrofie ottiche (OA) fanno parte di un gruppo specifico di neuropatie ottiche ereditarie, a eredità dominante o recessiva. L'atrofia ottica autosomica dominante (ADOA) tipo Kjer è la più frequente OA, mentre l'atrofia ottica autosomica recessiva (AROA) è rara. La prevalenza dell'ADOA varia da 1/50.000 a 1/10.000. La frequenza della AROA è sconosciuta, ma la malattia sembra rara. La risonanza magnetica dei pazienti con ADOA dimostra la perdita critica di tessuto del nervo ottico da riduzione delle cellule gangliari retiniche. L'età d'esordio dell'ADOA è di solito tra i 4 e i 6 anni, anche se i sintomi visivi sono spesso impercettibili fino all'età avanzata, perché la diminuzione dell'acuità visiva è lentamente progressiva. Non è presente deficit neurologico, ma si riscontra lieve ipoacusia. Nell'AROA congenita pura, l'atrofia ottica non si associa mai a difetti neurologici e il deterioramento visivo è grave. A causa dell'importanza dei sintomi visivi, l'AROA può essere diagnosticata molto presto, di solito prima dei 4 anni. L'ADOA è stata associata a oltre 60 mutazioni nel gene OPA1, che mappa su 3q28, che codifica per un omologo della GTPasi, associata alla dinamina nei lieviti, che è espressa anche nelle cellule gangliari retiniche e nel nervo ottico. Sono stati descritti altri 2 loci ADOA sul cromosoma 18p12.2-q12.3 (OPA4) e sul cromosoma 22q12.1-q13.1 (OPA5). È stato descritto anche un locus AROA che mappa sul cromosoma 8q21-q22 (ROA1). *Autore: Dott. C. Orssaud (marzo 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atrofia ottica (gene OPA1)
CNR, MANGONE (CS)

Dr. CITADELLA Rita

Diagnosi molecolare dell'atrofia ottica autosomica dominante

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig. DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Associazioni

RETINA LAZIO - Associazione Malattie Degenerative della Retina e Ipvisione - ONLUS

Associazione Displasia Ottica e Ipoplasia del Nervo Ottico
KOROS - Associazione per Promuovere la Ricerca e la Prevenzione delle Malattie Oculari Infantili - ONLUS

Atrofia ottica, autosomica dominante, tipo 3

Vedere: Atrofia ottica e cataratta, autosomica dominante

Atrofia ottica, autosomica recessiva, tipo 3

Vedere: Aciduria 3-metilglutaconica, tipo 3

Atrofia ottica di Costeff

Vedere: Aciduria 3-metilglutaconica, tipo 3

Atrofia ottica e cataratta, autosomica dominante

ORPHA67036

MIM: 165300

Questa sindrome è caratterizzata da atrofia ottica e cataratta che, di solito, compaiono durante l'infanzia. Possono essere presenti lievi segni extrapiramidali. È stata descritta in 10 pazienti e la trasmissione è autosomica dominante. Sono state identificate mutazioni nel gene OPA3. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atrofia ottica con cataratta, autosomica dominante

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig. DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Atrofia ottica infantile con corea e paraplegia spastica

Vedere: Aciduria 3-metilglutaconica, tipo 3

Atrofia ottica - oftalmoplegia - ptosi - sordità - miopia

Vedere: Sindrome di Treft-Sanborn-Carey

Atrofia ottica, tipo Leber

Vedere: Neuropatia ottica ereditaria di Leber

Atrofia spinale benigna, autosomica dominante

ORPHA1216

MIM: 600175

Associazioni

Associazione Malattie Rare "Mauro Baschirotto" - ONLUS

Atrofoderma lineare di Moulin

ORPHA140933

L'atrofoderma lineare di Moulin (LAM) è caratterizzato da lesioni iperpigmentate e leggermente atrofiche disposte a fasce lungo le linee di Blaschko sul tronco o sugli arti. Dopo la sua descrizione iniziale nel 1992, sono stati riportati meno di 30 casi. L'esordio avviene durante l'infanzia o l'adolescenza e la malattia non è progressiva. Non è presente un'inflammatione prima o dopo la comparsa della sclerodermia. L'eziologia non è nota e poiché la LAM segue le linee di Blaschko, è stato suggerito che la malattia sia dovuta al mosaicismo di un gene predisponente. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

ATS-MR

Vedere: Sindrome di Alport - ritardo mentale - ipoplasia mediofaciale - ellissocitosi

Aurocefalosindattilia

ORPHA1219

MIM: 109050

L'aurocefalosindattilia è una sindrome caratterizzata da craniosinostosi associata ad altre malformazioni. È stata descritta in una sola famiglia con 5 persone affette (3 maschi e 2 femmine) su 2 generazioni. La craniosinostosi si associava ad altri segni clinici: orecchie caratteristiche, columella corta

(base della parete nasale che divide le narici) e sindattilia simmetrica del IV e del V dito del piede. Due fratelli sono stati trattati con craniectomia e hanno sviluppato ritardo mentale lieve e ipoacusia. Il 3° fratello è morto per una cardiopatia congenita durante l'infanzia. La sindrome è probabilmente trasmessa come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Autismo

ORPHA106

MIM: 209850

L'autismo è una malattia neurologica dello sviluppo caratterizzata da deficit nella socializzazione e nella comunicazione e comportamenti ripetitivi e stereotipati. Recenti dati epidemiologici mostrano che l'autismo è una malattia comune, presente in 1/500. La prevalenza complessiva delle malattie che fanno parte dello spettro dell'autismo (autismo, sindrome di Asperger e disturbi pervasivi non specifici dello sviluppo, PDD-NOS) è stata stimata in 1/167. L'autismo è quattro volte più frequente nei maschi rispetto alle femmine. I disturbi dello sviluppo, di solito, si presentano prima dei 3 anni. Il linguaggio spesso compare tardivamente o è assente. I pazienti spesso presentano deficit cognitivo. In alcuni casi insorgono crisi epilettiche. Lo studio dei casi familiari e dei gemelli rivela una significativa componente genetica. Nel 10-25% dei casi, l'autismo si associa a specifiche malattie genetiche, come la sclerosi tuberosa e la sindrome dell'X fragile (si vedano questi termini) o ad anomalie cromosomiche. Tuttavia, in molti casi, l'eziologia non è nota. La diagnosi si basa sull'esame clinico e deve essere stabilita da esperti. È molto importante la testimonianza dei genitori circa le tappe dello sviluppo del bambino, nonché la valutazione dei suoi disturbi. Devono essere escluse alcune malattie genetiche che possono associarsi ad autismo (patologie cromosomiche, sindrome dell'X fragile). All'esordio, l'autismo può essere scambiato con la sordità, con qualche forma di deficit del linguaggio o con un deficit cognitivo. L'autismo è più frequente nelle famiglie che hanno già avuto un bambino affetto, rispetto alla popolazione generale. Se non vengono

identificati nel bambino difetti genetici precisi, il rischio di ricorrenza è stimato in circa 5-10%. Non è disponibile un trattamento specifico. La presa in carico è soprattutto sintomatica e riabilitativa e deve essere impostata sui bisogni del bambino. Un intervento educativo precoce migliora in maniera significativa la prognosi. *Autore: Dott. C. Betancur (giugno 2007)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica molecolare di autismo mediante CGH Array

Università degli Studi di Pavia, PAVIA
Pr. ZUFFARDI Orsetta

Associazioni

Fondazione Bambini e Autismo - ONLUS
ANGSA - Associazione Nazionale Genitori Soggetti Autistici
CUAMJ - Centro Universo Autismo Meridionale Jonico

Autismo - angioma facciale color "vino Porto"

ORPHA137911

Questa sindrome è caratterizzata da angioma monolaterale del viso e da disturbi autistici, consistenti in un ritardo del linguaggio e interazioni sociali atipiche. La sindrome è stata descritta in 4 bambini. Inizialmente erano stati inquadrati nella sindrome di Sturge-Weber (si veda questo termine), nonostante l'assenza di angiomatosi leptomeningea, una delle caratteristiche principali di questa malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

AVED

Vedere: Atassia Friedreich-simile con deficit selettivo di vitamina E

Azoospermia - infezioni polmonari - sinusite

Vedere: Sindrome di Young

B

Babesiosi

ORPHA108

La babesiosi è una rara infezione da parassiti causata dalla *Babesia* (o piroplasma), un protozoo trasmesso dalle zecche. I rari casi umani descritti sono soprattutto causati dall'infezione da *Babesia divergens* (un parassita bovino) o da *Babesia microti* (un parassita dei roditori). La babesiosi causata da *Babesia microti*, che è più comune negli Stati Uniti, è spesso benigna o asintomatica. Le forme sintomatiche sono caratterizzate da febbre, brividi, cefalea e dolore muscolare in pazienti che presentano epatosplenomegalia. La babesiosi causata da *Babesia divergens* si osserva soprattutto nei soggetti splenectomizzati. La sintomatologia è identica a quella prodotta da *Babesia microti*, anche se è più grave e si associa a ittero; può evolvere in insufficienza renale. La malattia non trattata può essere letale. Il trattamento prevede l'uso di clindamicina in entrambe le forme. *Autore: Dott. L. Paris (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Balantidiasi

ORPHA1223

La balantidiasi è una malattia infettiva, rara nei Paesi occidentali. È causata da *Balantidium coli*, un parassita monocellulare (protozoo ciliato), responsabile di un'infezione intestinale nelle aree di allevamento dei maiali. Occasionalmente contagia gli uomini, soprattutto i soggetti immunocompromessi. Alcune persone infette possono non presentare sintomi o manifestano solo lieve diarrea e disturbi addominali, mentre altri possono lamentare sintomi più gravi, come quelli di un'infezione acuta dell'intestino. I sintomi della balantidiasi sono simili a quelli di altre infezioni che causano infiammazione intestinale, ad esempio la dissenteria amebica. Raramente il batterio invade gli organi extraintestinali, soprattutto i polmoni. Il metronidazolo è il farmaco di elezione. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Balantidiosi

Vedere: Balantidiasi

Bande amniotiche

ORPHA1034

MIM: 217100

La malattia delle bande amniotiche comprende una serie di malformazioni; la sua definizione si basa su un'ipotesi eziologica. Si pensa che le anomalie osservate originino dalla rottura dell'amnios nel primo trimestre di gravidanza, che esita in aderenze tra l'amnios e la cute fetale; in alcuni casi, piccoli filamenti amniotici possono avvolgere gli arti in via di sviluppo, producendo costrizioni anulari e bande tra l'amnios rotto e il mesenchima coriale. Inoltre, possono essere presenti pseudosindattilia, amputazioni intrauterine e costrizioni del cordone ombelicale. La riduzione del liquido amniotico e/o lo stiramento di un arto prodotto da una banda amniotica possono produrre riduzione dei movimenti fetali, scoliosi, deformità dei piedi, ipoplasia polmonare ed idropne. La sequenza da rottura amniotica è rara e colpisce 4/100.000 neonati. È una malattia sporadica, salvo rare eccezioni: sono state descritte alcune famiglie con possibile trasmissione autosomica dominante. In queste famiglie i segni clinici erano diversi. Le caratteristi-

che non sono mai identiche tra due feti affetti e non esiste un singolo sintomo costante. L'esame della placenta e delle membrane è utile alla diagnosi, quando si osservano bande amniotiche anomale e si notano possibili residui al punto di inserzione del cordone ombelicale sulla placenta. La sequenza da rottura amniotica deve essere differenziata dalla sindrome di Adams-Oliver, una patologia autosomica dominante, che comprende difetti in riduzione trasversale degli arti, aplasia congenita della cute sulla regione parietale posteriore, con difetto dell'osso sottostante e cutis marmorata. Anche se si discute ancora sulla patogenesi di questa malattia, molti autori hanno accettato l'ipotesi che il suo meccanismo patogenetico sia diverso da quello della sindrome laparoschi laterale-anomale degli arti (LBWC) (arti-parete corporea). La LBWC associa difetti gravi in riduzione degli arti, colostomia toracica e/o addominale, schisi facciale atipica con aderenze amniotiche, encefalocele o exencefalia. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (luglio 2005)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Bassa statura - anomalie dell'ipofisi e del cervelletto - sella turcica piccola

ORPHA85442

MIM: 262700

Questa sindrome è caratterizzata da bassa statura, deficit degli ormoni dell'ipofisi anteriore, sella turcica di dimensioni ridotte e ipoplasia dell'ipofisi anteriore, in associazione a una anomalia delle tonsille cerebellari. È stata descritta in tre generazioni di una estesa famiglia francese. L'ectopia dell'ipofisi posteriore era presente solo in qualche paziente. Si trasmette con modalità dominante ed è causata dalle mutazioni del gene che codifica per il fattore di trascrizione LIM-homeobox LHX4 (1q25). *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Bassa statura - anomalie facioscheletriche - ritardo mentale - macrodonzia

Vedere: Sindrome KBG

Bassa statura da deficit primitivo della subunità acido-labile

ORPHA140941

MIM: 601489

La bassa statura da deficit primitivo della subunità acido-labile (ALS) è caratterizzata da deficit moderato della crescita postnatale, livelli molto bassi del fattore 1 della crescita insulino-simile (IGF-1) e della proteina 3 che lega il fattore di crescita insulino-simile (IGFBP-3), iperinsulinemia, in assenza di deficit dell'ormone della crescita (GH) o insensibilità al GH. Sono stati descritti meno di 10 casi. Altri segni comprendono livelli anomali di IGF-2, IGFBP-1 e IGFBP-2, microcefalia, occasionalmente ritardo puberale e ritardo dell'età ossea. Il deficit primitivo della ALS viene trasmesso come carattere autosomico recessivo ed è causato dalle mutazioni omozigoti inattivanti del gene ALS (IGFALS; 16p13.3). *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Bassa statura da difetto del recettore o del pathway postrecettoriale dell'ormone della crescita

Vedere: Sindrome da resistenza all'ormone della crescita

Bassa statura da resistenza all'ormone della crescita

Vedere: Sindrome di Laron

Bassa statura - pterigio del collo - cardiopatia

ORPHA2865

Questa sindrome è caratterizzata da bassa statura, deficit cognitivo, dismorfismi facciali, collo corto con pterigio, anomalie cutanee e cardiopatie congenite. È stata descritta in quattro fratelli arabi beduini, nati da genitori consanguinei. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Bassa statura - sordità - anomalia dei neutrofili

ORPHA2866

Questa sindrome è caratterizzata da bassa statura, sordità neurosensoriale, mutismo, dismorfismi facciali e anomalie della chemiotassi neutrofila (che comporta infezioni ricorrenti). È stata descritta in due fratelli. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Bassa statura, tipo Bruxelles

ORPHA2867

MIM: 601350

Questa sindrome è caratterizzata da bassa statura, che si manifesta nel periodo neonatale, associata a lesioni osteocondrodiploplastiche e dismorfismi facciali. È stata descritta in due persone della stessa famiglia. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Bassa statura - valvulopatia cardiaca - facies caratteristica

ORPHA2868

MIM: 126190

Questa sindrome è caratterizzata da grave nanismo con arti inferiori proporzionalmente corti, mani piccole, clinodattilia, valvulopatia cardiaca e dismorfismi (ptosi, palato molto arcuato, dentizione anomala). È stata descritta in una madre e nelle sue due figlie. La sindrome è probabilmente trasmessa come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Basso peso alla nascita - nanismo - disammaglobulinemia

ORPHA2621

Questa sindrome è caratterizzata da basso peso alla nascita, nanismo, ritardo psicomotorio, elevati livelli sierici di IgA e infezioni batteriche ricorrenti. Le anomalie congenite comprendono iperlassità articolare, brachidattilia, clinodattilia, riduzione del numero dei dermatoglifi con piega palmare trasversale unica, e malformazioni dei piedi. È stata descritta una sola famiglia con due sorelle nate da genitori sani non consanguinei. Pertanto, la trasmissione è verosimilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

BECRS, autosomica dominante

Vedere: Epilessia familiare benigna dell'infanzia con punte rolandiche

Berilliosi cronica

ORPHA133

La berilliosi cronica (CBD) è una malattia occupazionale da ipersensibilità, scatenata dall'esposizione al berillio sul posto di lavoro. È caratterizzata dalla formazione di granulomi non necrotizzanti, non caseosi, all'interno degli organi colpiti, in particolare la cute e i polmoni. I sintomi principali sono la tosse secca, l'affaticamento, la perdita di peso, il dolore toracico e il respiro progressivamente difficoltoso. Le vie principali di assorbimento di berillio sono l'inalazione di polveri o fumi e il contatto cutaneo con il berillio e i suoi componenti. Attualmente la berilliosi acuta è estremamente rara. Dal momento che la CBD è una fenocopia della sarcoidosi, la diagnosi differenziale si basa sull'anamnesi lavorativa, positiva all'esposizione al berillio, e sui test che dimostrano ipersensibilità al berillio (test di proliferazione dei linfociti in presenza di berillio). La predisposizione genetica sembra avere un ruolo importante nello sviluppo della CBD. La diagnosi si basa sull'associazione tra l'anamnesi positiva all'esposizione professionale al berillio e la presenza di sensibilizzazione con malattia sintomatica, comprese le anomalie della funzione polmonare e le alterazioni radiologiche del torace. Per il trattamento della malattia progressiva si usano i corticosteroidi. Si raccomanda un attento monitoraggio dei sintomi e la valutazione della funzione polmonare in tutti gli individui con sospetta CBD. *Autore: Prof. J. Müller-Quernheim (novembre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

BES

Vedere: Sindrome dell'esoftalmo benigno

Bestrofinopatia, autosomatica recessiva

Vedere: Retinopatia, tipo Burgess-Black

Beta-mannosidasi

ORPHA118

MIM: 248510

Si tratta di una malattia lisosomiale rara, che appartiene al gruppo delle oligosaccaridosi. È caratterizzata dal sovraccarico intracellulare di un disaccaride, dovuto al deficit dell'attività della beta-mannosidasi lisosomiale. Questa malattia, in un primo momento nota solo negli animali, è stata recentemente individuata anche nell'uomo. Sono stati studiati soltanto una dozzina di pazienti, il che rende difficile la descrizione della sintomatologia di questa malattia, che viene trasmessa con modalità autosomica recessiva. La sintomatologia, molto eterogenea e meno grave rispetto a quella degli animali, è caratterizzata da ritardo mentale, disturbi dell'udito, talvolta interessamento neurologico (ipotonia, convulsioni), dismorfismi e infezioni respiratorie. La diagnosi si basa sull'analisi dell'attività della beta-mannosidasi (nei leucociti, nel plasma o nei fibroblasti in coltura) e sulla presenza di un disaccaride nelle urine. La diagnosi prenatale è possibile. Attualmente non esiste una terapia specifica. *Autore: Dott. T. Levade (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle mannosidasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Pr. BERTINI Enrico

Diagnosi biochimica delle mannosidasi alfa e beta

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della beta-mannosidasi

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Diagnosi molecolare della beta-mannosidasi

Università degli Studi di Perugia, PERUGIA

Pr. BECCARI Tommaso

Diagnosi biochimica delle mannosidasi alfa e beta

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica delle mannosidasi alfa e beta

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Beta-sarcoglicanopatia

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2E

Beta talassemia

ORPHA848

MIM: 141900

La beta talassemia (BT) è caratterizzata dal deficit (B+) o dall'assenza (B0) della sintesi delle catene della beta-globina che codificano per la proteina dell'emoglobina (Hb). La prevalenza non è nota, ma l'incidenza alla nascita della forma grave è stimata in 100.000/1'anno. La malattia è stata inizialmente descritta nel bacino mediterraneo, ma le forme gravi sono presenti nell'Asia Centro e Sud Orientale, in India e in Cina. La migrazione dei popoli è la causa della distribuzione globale della malattia. Sono stati descritti 3 tipi di BT. 1) La talassemia minore (BT-minore) è la forma eterozigote, di solito asintomatica. 2) La talassemia maggiore (anemia di Cooley; BT-maggiore) è la forma omozigote, che si associa ad anemia microcitica e ipocromica, da disritropoiesi ed emolisi. È presente anche splenomegalia. L'esordio avviene tra i 6-24 mesi di vita. L'anemia grave richiede trasfusioni sistematiche per mantenere l'Hb al livello di 90-100 g/l, livello che consente di svolgere una normale attività. La trasfusione di globuli rossi concentrati produce un sovraccarico di ferro, che pregiudica la prognosi quoad vitam (a causa del coinvolgimento cardiaco). 3) La talassemia intermedia (BTi) ingloba circa il 10% delle forme omozigoti della malattia e numerose forme eterozigoti composte. L'anemia nella BTi è variabile, ma è meno grave e viene diagnosticata più tardi, rispetto alla BT-maggiore. I pazienti affetti da BTi possono necessitare occasionalmente di trasfusioni. Può essere presente ipersplenismo, litiasi biliare, emopoiesi extramidollare, complicazioni trombotiche e progressivo sovraccarico di ferro. La diagnosi di BT si basa sull'analisi dell'Hb con elettroforesi o HPLC. Nella BT-maggiore, l'HbA è assente o molto ridotta e l'HbF è predominante. Nella BT-minore, i livelli di Hb A2 sono aumentati e i livelli di Hb sono di solito normali con pseudopolicitemia ipocromica e microcitica. La trasmissione è autosomica recessiva e sono state identificate circa 200 mutazioni (B0 o B+). La consulenza genetica è raccomandata per caratterizzare la mutazione, programmare la presa in carico dei bambini affetti e, eventualmente, per la

diagnosi prenatale. Esistono due linee principali di trattamento per la BT. 1) Combinazione di trasfusioni e chelanti (la somministrazione precoce e regolare di deferoxamina ha aumentato la sopravvivenza negli ultimi 30 anni). La somministrazione orale di chelanti del ferro attivo e il controllo del sovraccarico di ferro nei tessuti con la risonanza magnetica nucleare produrrà probabilmente ulteriori miglioramenti, anche se è necessario un follow-up a lungo termine per valutarne l'impatto sulla morbilità e sulla mortalità. Nel 2006, il deferasirox ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'Unione Europea, in quanto farmaco orfano utile per il trattamento della BT. Malgrado le sue proprietà cardioprotettive, l'autorizzazione all'immissione in commercio per il deferasirox è limitata ai casi nei quali il trattamento con la deferoxamina non dà risultati soddisfacenti o è controindicato. 2) Trapianto di cellule staminali emopoietiche, che è il solo trattamento curativo per la BT: i risultati sono molto favorevoli per i bambini con donatori familiari HLA-identici. *Autore: Dott. I. Thuret (giugno 2007)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica e molecolare delle emoglobinopatie**

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio, CATANZARO

Dr. CONSARINO Caterina, Dr. GALATI Maria Concetta

Diagnosi molecolare della talassemia alfa, beta e delta e delle emoglobinopatie

Istituto di Genetica e Biofisica "Adriano Buzzati Traverso" - CNR, NAPOLI

Dr. CARESTIA Clementina, Dr. LACERRA Giuseppina

Diagnosi molecolare delle talassemie alfa, beta e delta

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI

Dr. PAGANO Leonilde, Dr. PROSSOMARITI Luciano

Diagnosi molecolare delle anemie emolitiche congenite (alfa e beta talassemia) (geni HBA e HBB)

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI

Dr. PEPE Nicola, Pr. POLISTINA Maria Teresa

Diagnosi molecolare della beta talassemia (gene HBB)

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. MORGUTTI Marcello, Dr. PECILE Vanna

Diagnosi molecolare delle emoglobinopatie e delle talassemie (geni HBA1, HBA2, HBB)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della beta talassemia (gene betaglobina)

Biodiversity, BRESCIA

Dr. ALBAROSA Ruth, Dr. MANTERO Giovanni

Diagnosi molecolare della beta talassemia

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi molecolare della beta talassemia (gene HBB)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare della talassemia e delle emoglobinopatie

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare della talassemia alfa, beta, gamma e delta

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Pr. GALANELLO Renzo

Diagnosi molecolare delle talassemie (geni alfa e beta globinico)

A.O.U. Policlinico "G. Martino", MESSINA

Dr. DI BELLA Chiara, Dr. RIGOLI Luciana, Pr. SALPIETRO Carmelo

Diagnosi molecolare dell'alfa e beta talassemia (gene della beta talassemia, HBB)

Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie" - Azienda Sanitaria di Matera (ASM), MATERA

Dr. CASCONI Agostino, Dr. DELL'EDERA Domenico

Diagnosi molecolare delle talassemie

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dell'alfa e beta talassemia (alfa globina, beta globina, delta globina, gamma globina)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della beta talassemia

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare della beta talassemia (gene HBB)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della beta talassemia

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della beta talassemia

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA

Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolare della beta talassemia

USI S.p.A., ROMA

Dr. BARBARO Antonio Salvatore

Diagnosi molecolare della beta talassemia

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA

Pr. BARLATI Sergio, Dr. MARCHINA Eleonora

Diagnosi molecolare della beta talassemia

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università

di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella,

Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi molecolare della beta talassemia

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)

Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi molecolare delle talassemie, alfa e beta (geni HBA e HBB)

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare delle talassemie, alfa e beta

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)

Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Diagnosi molecolare della beta talassemia

LABOGEN S.a.s., CATANIA

Dr. GRILLO Agata

Diagnosi molecolare della beta talassemia

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA

Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Diagnosi molecolare delle talassemie, alfa e beta (alfa, beta globine)

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. ANGIUS Antonella, Pr. FURBETTA Mario

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsattelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA

Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Diagnosi molecolare della beta talassemia (gene HBB)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

Fondazione "Leonardo Giambone" per la Guarigione dalla Talassemia

ALT-FE - Associazione Lotta alla Talassemia di Ferrara

Associazione Emofili e Talassemici "Vincenzo Russo Serdoz"

AMAMI - Associazione Malati Anemia Mediterranea Italiana

Associazione per la Ricerca "Piera Cutino" - ONLUS

AVLT - Associazione Veneta per la Lotta alla Talassemia

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

ABE - Associazione Bambino Emopatico Caltanissetta

ATDL - Associazione Talassemici Drepanocitici Lombardi

Blefarofimosi - epicanto inverso - ptosi ORPHA126

MIM: 110100

La sindrome blefarofimosi - epicanto inverso - ptosi (BPES) è una rara malattia genetica: sono stati pubblicati circa un centinaio di articoli, alcuni dei quali fanno riferimento ad alberi genealogici con diversi membri affetti, mentre gli altri descrivono casi sporadici. La prevalenza è probabilmente inferiore a 1/5.000, anche se non è stata accuratamente valutata. La BPES è caratterizzata da blefarofimosi (riduzione generale dell'apertura palpebrale), ptosi, telecanto (distanza aumentata tra i cantii interni), epicanto inverso (una plica cutanea che si diparte dalle ciglia inferiori e sale verso l'alto, coprendo parzialmente il canto interno). Sono stati osservati due sottotipi di BPES. Nel tipo 1, le anomalie palpebrali si associano a infertilità femminile, dovuta a insufficienza ovarica e menopausa precoce. Nel tipo 2, sono presenti solo le anomalie palpebrali. In entrambi i casi la trasmissione è autosomica dominante e il gene è stato mappato sul cromosoma 3q23. Mutazioni nel gene FOXL2 sono state identificate in tutti e due i tipi di BPES. Circa il 50% dei casi è dovuto a nuove mutazioni. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (aprile 2003)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome blefarofimosi - epicanto inverso - ptosi (gene FOXL2)**

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Blefarofimosi - ptosi - esotropia - sindattilia - bassa statura

ORPHA2057

MIM: 210745

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra blefarofimosi, ptosi, esotropia a "V" e debolezza dei muscoli frontali e extraoculari, con sindattilia dei piedi, bassa statura, prognatismo, ipertrofia e fusione delle sopracciglia. È stata descritta in 6 soggetti appartenenti a tre famiglie correlate. Si trasmette con modalità autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Blefarofimosi, tipi 1 e 2

Vedere: Blefarofimosi - epicanto inverso - ptosi

Blefaroptosi - miopia - ectopia del cristallino

ORPHA1259

MIM: 110150

Questa sindrome è caratterizzata da blefaroptosi congenita bilaterale, ectopia del cristallino e miopia di grado elevato. È stata descritta in tre membri di una famiglia (madre e due figlie). Si trasmette con modalità autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Blocco cardiaco progressivo familiare

Vedere: Difetto familiare della conduzione cardiaca

BOFS

Vedere: Sindrome branchio-oculo-facciale

Borreliosi di Lyme

Vedere: Malattia di Lyme

Botulismo

ORPHA1267

Il botulismo è una malattia neurologica caratterizzata da paralisi flaccida discendente. L'incidenza annuale nei Paesi occidentali è stimata in 1/2.000.000. I segni clinici caratteristici sono la paralisi flaccida e simmetrica dei nervi cranici, seguita dalla paralisi discendente simmetrica dei muscoli volontari. I sintomi iniziali sono la visione confusa (difetti di accomodazione, diplopia), seguita da sintomi a carico del sistema autonomo (bocca secca, disfagia, occhi secchi, midriasi, costipazione). Nelle forme gravi, la paralisi interessa il collo, le spalle e i muscoli prossimali, e in seguito coinvolge i muscoli delle estremità superiori distali il diaframma e i muscoli respiratori, che possono presentare una compromissione fino all'arresto del respiro. Non sono interessati il sistema sensitivo e le funzioni cognitive. Il botulismo è dovuto alla neurotossina del botulino, che viene sintetizzata dal *Clostridium botulinum* e da alcuni clostridi correlati, *baenocelliformi*, per la precisione alcuni batteri sporulanti e anaerobici. Si conoscono 7 tipi di neurotossine del botulino (da A a G), che presentano diverse proprietà antigeniche. I tipi A, B, E e, più raramente, F si associano al botulismo umano. L'incubazione di solito dura da 12 a 36 ore, a volte fino a 5-8 giorni. I sintomi clinici sono simili indipendentemente dalle modalità di acquisizione. La forma più frequente di botulismo negli adulti è un'intossicazione alimentare causata dall'assunzione di cibi contaminati dalla tossina del botulino (cibi in scatola acquistati o fatti in casa, prosciutto, prodotti suini ecc...). La colonizzazione intestinale del *Clostridium botulinum* e la produzione in situ della tossina sono state osservate nei neonati (botulismo infantile) e in alcuni adulti con fattori di rischio. Il botulismo da infezione delle ferite è raro e si presenta soprattutto nei consumatori di droga per via endovenosa. La conferma del botulismo si basa sull'individuazione della tossina del botulino nel siero, nelle feci e/o nei campioni alimentari. Inoltre, nelle feci, nei siti delle ferite e nei campioni alimentari può essere ricercato il *Clostridium*, che produce la tossina del botulino. La diagnosi differenziale si pone con la miastenia, la sindrome di Guillain Barré e la sindrome di Miller-Fisher (si vedano questi termini). Il trattamento del botulismo è sintomatico. La terapia con antitossina è efficace quando è somministrata all'esordio dei sintomi. La prevenzione si basa sulla distruzione delle spore utilizzando linee guida di buona pratica per la preparazione e l'immagazzinamento dei cibi e ha come scopo anche quello di evitare la germinazione di spore e/o la produzione della tossina. La prognosi è variabile a seconda della quantità di tossina ingerita e della rapidità dell'assistenza medica. *Autore: Dott. M. Popoff (aprile 2008)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Brachicefalia isolata

ORPHA35099

La brachicefalia isolata è una craniosinostosi non sindromica relativamente frequente che consiste nella fusione prematura delle suture coronali, che provoca deformità del cranio associata a fronte piatta e larga e evidente prominenza di quelle coronariche. L'incidenza alla nascita è di 1/20.000. La deformità del cranio è caratterizzata da accorciamento del diametro anteroposteriore e aumento compensatorio di quello bitemporale. Può essere presente anche infossamento so-

praorbitale e prominenza dei globi oculari. La brachicefalia può associarsi ad anomalie facciali (ipoplasia mediofacciale, lieve ipertelorismo prominenza delle fosse temporali). È frequente un aumento della pressione intracranica (ICP) che, se non trattato, può esitare in deficit cognitivo. Negli adulti, l'ICP non trattato si associa a difetti ossei. La componente ereditaria della brachicefalia non sindromica non è stata ancora definita. Sebbene la maggior parte dei casi sia sporadica, sono state descritte forme familiari (14% di tutti i casi) a trasmissione dominante nel 10% dei pazienti. Inoltre, nel 74% dei casi familiari e nel 17% di quelli sporadici, è stata osservata la mutazione P250R ricorrente (a trasmissione paterna) del recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR3; 4p16.3). Fra i pazienti eterozigoti per la mutazione P250R, le femmine sono colpite più spesso e in forma più grave rispetto ai maschi (rapporto femmina/maschio 2:1) ed è comune una sordità lieve. In alcuni soggetti con la mutazione di FGFR3 sono presenti anomalie radiologiche minori, come la brachidattilia e la fusione delle ossa metacarpi. È stata osservata recentemente una mutazione del gene TWIST1 (7p21) in un singolo paziente con sinostosi bicoronarica isolata, ma al momento non è stata provata l'origine genetica degli altri casi. Potrebbero essere coinvolti altri agenti causali, come le compressioni prenatali o postnatali. La diagnosi si basa sull'esame clinico, radiologico e sulle scansioni TAC 3D e/o RMN del cranio. Dato che gli esiti funzionali e morfologici postoperatori sembrano migliori nei pazienti che non presentano una mutazione in FGFR3, si raccomanda lo screening molecolare delle famiglie affette dalle forme non sindromiche di brachicefalia. La differenziazione clinica tra le forme sindromiche e quelle non sindromiche è spesso complicata dalla variabilità fenotipica dei pazienti portatori della mutazione P250R. Sebbene le caratteristiche del cranio di alcuni pazienti possano evocare le sindromi di Saethre-Chotzen o di Pfeiffer (si vedano questi termini), l'assenza di anomalie evidenti delle mani e/o dei piedi costituisce la caratteristica distintiva dei pazienti affetti dalla brachicefalia non sindromica. Può essere utile, ai fini della diagnosi differenziale, individuare la consistente prominenza delle fosse temporali, che si osserva soprattutto nelle femmine con la mutazione di FGFR3. La chirurgia ricostruttiva della volta cranica costituisce il trattamento più importante che mira a migliorare la forma del cranio e ad aumentare il volume intracranico e, di solito, consente di ottenere una riduzione della ICP. L'identificazione precoce della ipoacusia consente interventi tempestivi, quando indicati. Le capacità cognitive dei pazienti, successivamente alla chirurgia espansiva del cranio, sono di solito buone. Tuttavia, i pazienti portatori della mutazione di FGFR3 necessitano 5 volte più spesso, di un secondo intervento rispetto a quelli a genotipo selvatico, e presentano esiti postchirurgici meno soddisfacenti. *Autori: Dott. D. Renier e Dott. J. Bonaventure (ottobre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle craniosinostosi non sindromiche (geni FGFR1, FGFR2 e FGFR3)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Brachicefalia - sordità - cataratta - ritardo mentale

Vedere: Sindrome di Fine-Lubinsky

Brachidattilia

ORPHA69028

Il termine brachidattilia ("dita corte") si riferisce generalmente alla brevità sproporzionata delle dita delle mani e dei piedi, e fa parte del gruppo delle malformazioni degli arti caratterizzate da disostosi ossea. I diversi tipi di brachidattilia isolata sono rari, ad eccezione di quelli A3 e D. La brachidattilia può manifestarsi in forma isolata o fare parte di sindromi malformative complesse. Ad oggi, sono state identificate molte forme di brachidattilia, alcune delle quali sono accompagnate

da bassa statura. Nelle brachidattilie isolate possono essere presenti altre alterazioni subcliniche. La brachidattilia può anche essere accompagnata da malformazioni della mano controlaterali, come sindattilia, polidattilia, difetti in riduzione o sinfalangismo. È stato identificato il gene causativo nella maggior parte delle brachidattilie isolate e per alcune forme sindromiche. Nelle forme di brachidattilia isolata la trasmissione è per lo più autosomica dominante con espressività e penetranza variabili. La diagnosi è clinica, antropometrica e radiologica. La diagnosi prenatale non è di regola indicata nelle forme isolate di brachidattilia, ma potrebbe essere appropriata nelle forme sindromiche. Se la mutazione causativa familiare è nota, si può effettuare l'analisi molecolare prenatale sui villi coriali a 11 settimane di gestazione o mediante amniocentesi dopo la 14^a settimana di gestazione. La consulenza genetica dipende sia dal tipo di trasmissione della brachidattilia presente nella famiglia sia dalla presenza o assenza di sintomi associati. Non esiste una presa in carico specifica o un trattamento applicabile a tutte le forme di brachidattilia. La chirurgia plastica è indicata solo se la brachidattilia ha conseguenze funzionali o per ragioni estetiche, ma generalmente non è necessaria. La fisioterapia e l'ergoterapia possono migliorare la manualità. La prognosi delle brachidattilie dipende strettamente dalla natura della brachidattilia e la manualità può essere buona o gravemente compromessa. Se la brachidattilia fa parte di un quadro sindromico, la prognosi spesso dipende dalla natura delle anomalie associate. *Autori: Prof. S.A.Temtamy e Dott. M. S.Aglan (giugno 2008)*. Tratto da Brachydactyly. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:15.

Laboratori

Diagnosi molecolare della brachidattilia tipo E (gene HOXD13)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Brachidattilia di Hirschsprung

ORPHA2150

MIM: 306980

Questa sindrome è caratterizzata dalla malattia di Hirschsprung e dall'agenesia/ipoplasia delle unghie e delle falangi distali dei pollici delle mani e dei piedi (brachidattilia tipo D). È stata descritta in 4 maschi in una famiglia (2 fratelli e 2 zii materni). La trasmissione è probabilmente recessiva legata all'X, anche se non può essere esclusa una trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta nelle femmine. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Brachidattilia - assenza delle falangi distali

Vedere: Sindrome digito-reno-cerebrale

Brachidattilia - clinodattilia

Vedere: Brachidattilia, tipo A3

Brachidattilia - deficit cognitivo

Vedere: Delezione 2q37

Brachidattilia di Pitt-Williams

Vedere: Sindrome di Ballard

Brachidattilia - ipertensione arteriosa

ORPHA1276

MIM: 112410

L'associazione tra brachidattilia e ipertensione arteriosa è rara. È stata descritta in meno di 100 pazienti che appartengono a meno di 10 famiglie. La maggior parte dei pazienti è di origine turca e proviene da una piccola area della costa nordorientale del Mar Nero. La sindrome è stata anche descritta in famiglie giapponesi, statunitensi e canadesi. È stato documentato un albero genealogico esteso, sul quale è stata eseguita un'analisi di linkage, che ha localizzato il gene-malattia dominante sul cromosoma 12p, in una regione definita dai marcatori D12S364 e D12S87. La localizzazione di questi marcatori suggerisce che il gene mappi nella regione 12p12.2-p11.2. Dato che l'attività del sistema renina-angiotensina e del sistema nervoso simpatico sono normali in questa forma di ipertensione, che è insensibile all'apporto di sale, la malattia assomiglia a un'ipertensione essenziale. I pazienti presentano ipertensione grave, che risponde ai farmaci antipertensivi. Senza trattamento, i pazienti spesso muoiono di infarto prima dei 50 anni. Raramente si osserva retinopatia ipertensiva. L'imaging a risonanza magnetica di 15 pazienti ha evidenziato delle anse nelle arterie cerebellari posteriori e inferiori in tutti i casi (e non nei soggetti non affetti). Queste lesioni possono causare compressione neurovascolare ed essere quindi la causa dell'ipertensione. La brachidattilia è di tipo E e interessa soprattutto i metacarpi. Le falangi possono essere normali o accorciate. La sindrome si associa di solito a bassa statura proporzionata. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Brachidattilia - nistagmo - atassia cerebellare

ORPHA1246

MIM: 113400

Questa sindrome è caratterizzata da brachidattilia, nistagmo e atassia cerebellare. È stata descritta in una famiglia su 4 generazioni. In alcuni pazienti è stato osservato anche deficit cognitivo e strabismo. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Brachidattilia preassiale - alluce varo

ORPHA1278

MIM: 112450

La sindrome brachidattilia preassiale - alluce varo è caratterizzata dall'associazione tra alluce varo e dita dei piedi e pollici corti (compresi i metacarpi, i metatarsi e le falangi distali); le falangi intermedie e prossimali hanno una lunghezza normale) e dall'abduzione delle dita affette. La sindrome è stata descritta in 8 individui affetti appartenenti a 4 generazioni successive della stessa famiglia. È stato riscontrato un deficit cognitivo in tutti i soggetti. La trasmissione sembra essere autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Brachidattilia - sinfalangismo

Vedere: Sindrome di Sillence

Brachidattilia, tipi B ed E combinati

Vedere: Sindrome di Ballard

Brachidattilia, tipo A1

ORPHA93388

MIM: 112500

La brachidattilia tipo A1 (BDA1) è una malformazione congenita, caratterizzata da un evidente accorciamento (o assenza) delle falangi medie di tutte le dita e dalla fusione occasionale con le falangi terminali. Sono state descritte solo poche famiglie. Le falangi prossimali dei pollici e degli alluci sono corte. I pazienti affetti da BDA1 tendono a essere di bassa statura nell'età adulta. La BDA1 è dovuta alle mutazioni del gene "Indian hedgehog" (IHH) localizzato sul cromosoma 2q35-36. Un altro locus per questo fenotipo è stato identificato sul cromosoma 5p13.3-p13.2. La BDA1 è trasmessa come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Vedere: Brachidattilia

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Brachidattilia, tipo A2

ORPHA93396

MIM: 112600

La brachidattilia tipo A2 (BDA2) è una malformazione congenita, caratterizzata dall'accorciamento (ipoplasia o aplasia) delle falangi medie dell'indice e, a volte, del mignolo. Sono stati riportati solo pochi casi. I soggetti affetti presentano caratteristicamente una falange media degli indici di forma triangolare e, nei casi maggiormente colpiti, l'indice è incurvato radialmente. La BDA2 può essere dovuta a mutazioni del gene BMP1B localizzato sul cromosoma 4q o del gene GDF5 mappato sul cromosoma 20q11. La trasmissione suggerita è quella autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Vedere: Brachidattilia

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Brachidattilia, tipo A3

ORPHA93393

MIM: 112700

La brachidattilia tipo A3 (BDA3) è una malformazione congenita, caratterizzata da accorciamento della falange media del V dito della mano. La BDA3 non è una malformazione rara. La deformazione della superficie articolare della falange media determina una deflessione radiale della falange distale. In diverse popolazioni, la sua prevalenza è stimata tra 3,4 e 21%. La trasmissione suggerita è quella autosomica dominante, a penetranza incompleta. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Brachidattilia, tipo A4

ORPHA93394

MIM: 112800

La brachidattilia tipo A4 (BDA4) è una malformazione congenita, caratterizzata da brachimesofalangia che interessa soprattutto il II e il V dito. La BDA4 è molto rara. Quando è coinvolto il IV dito, la falange media assume una forma anomala, che causa la deviazione radiale della falange distale. È stata descritta l'assenza delle falangi medie delle quattro dita laterali dei piedi. La trasmissione suggerita è quella autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Vedere: Brachidattilia

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Brachidattilia, tipo A5

ORPHA93389

MIM: 112900

La brachidattilia tipo A5 (BDA5) è una malformazione congenita molto rara delle dita, caratterizzata dall'assenza delle falangi medie (di solito delle dita da II a V), da displasia delle unghie e dalla duplicazione della falange terminale del pollice. La BDA5 è stata descritta in pazienti appartenenti a famiglie non consanguinee. La trasmissione suggerita è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Vedere: Brachidattilia

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Brachidattilia, tipo A6

ORPHA93382

MIM: 112910

La brachidattilia tipo A6 (BDA6) è caratterizzata da brachimesofalangia con accorciamento mesomelic degli arti, anomalia del carpo e del tarso. In generale, gli individui affetti hanno una statura leggermente più bassa della media e intelligenza normale. La sindrome è stata descritta in una famiglia con 7 individui affetti su 3 generazioni. La trasmissione sembra autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Vedere: Brachidattilia

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Brachidattilia, tipo A7

ORPHA93397

La brachidattilia tipo A7 (tipo Smorgasbord) è una forma di brachidattilia che si presenta con le caratteristiche cliniche della brachidattilia tipo A2 (accorciamento delle falangi medie del secondo raggio e a volte del V dito) e tipo D (accorciamento delle falangi distali del I dito) oltre a una serie di altre caratteristiche. È stata descritta in una famiglia. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Vedere: Brachidattilia

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Brachidattilia, tipo B

ORPHA93383

MIM: 113000

La brachidattilia tipo B (BDB) è una malformazione congenita rara, caratterizzata da ipoplasia o aplasia delle parti terminali delle dita da II a V, con assenza completa delle unghie delle mani. La prevalenza non è nota, ma sono stati descritti solo pochi casi. I pollici sono sempre intatti, ma presentano spesso un appiattimento, una separazione o una duplicazione delle falangi distali. Le dita sul lato radiale della mano sono meno compromesse rispetto a quelle sul lato ulnare. I piedi sono colpiti in maniera simile, ma meno grave. Possono essere presenti sindattilia dei tessuti molli, sinfalangismo, fusioni carpali e/o tarsali e accorciamento dei metacarpi e/o metatarsi. Nella maggior parte dei casi è stata riportata una trasmissione autosomica dominante. La BDB è dovuta alle mutazioni del gene ROR2 localizzato sul cromosoma 9q22 che codifica per il recettore tirosin chinasi simile "orphan receptor 2". *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Vedere: Brachidattilia

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Brachidattilia, tipo C

ORPHA93384

MIM: 113100

La brachidattilia tipo C (BDC) è una malformazione congenita molto rara, caratterizzata da brachimesofalangia dell'indice, delle dita medie e piccole, con iperfalangia dell'indice e del dito medio e accorciamento del I metacarpo. Sono state riportate solo poche famiglie affette da BDC. L'anulare è di solito il dito più lungo. Sono occasionalmente presenti metacarpi corti e sinfalangismo. Nei pazienti affetti da BDC sono state riportate mutazioni eterozigoti nel gene che codifica per la proteina 1 morfogenetica derivata dalla cartilagine, nota anche come gene del fattore 5 di crescita/differenziazione (GDF5). Molti studi suggeriscono una trasmissione autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Vedere: Brachidattilia

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Brachidattilia, tipo D

ORPHA93385

MIM: 113200

La brachidattilia tipo D (BDD) è una malformazione congenita delle dita, caratterizzata da gradi variabili di accorciamento monolaterale o bilaterale della falange distale del pollice. La BDD non è una malattia rara. La prevalenza in diverse popolazioni è stata stimata tra 0,4 e 4% ed è particolarmente elevata nella popolazione Arabo-Israelliana e Giapponese. La BDD è trasmessa come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Vedere: Brachidattilia

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Brachidattilia, tipo E

ORPHA93387

MIM: 113300

La brachidattilia tipo E (BDE) è una malformazione congenita delle dita, caratterizzata da un accorciamento variabile dei metacarpi, con una lunghezza delle falangi più o meno normale, anche se le falangi terminali sono spesso corte. La BDE è molto rara. Occasionalmente può essere presente anche brachimetatarsia. Un segno suggestivo è l'iperestensibilità delle articolazioni della mano. Può essere presente un triradio assiale. I soggetti affetti possono avere una statura leggermente bassa. È trasmessa come carattere autosomico dominante a espressività variabile. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della brachidattilia tipo E (gene HOXD13)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Brachidattilia, tipo Farabee

Vedere: Brachidattilia, tipo A1

Brachidattilia, tipo Mohr-Wriedt

Vedere: Brachidattilia, tipo A2

Brachidattilia, tipo Smorgasbord

Vedere: Brachidattilia, tipo A7

Brachidattilia, tipo Temtamy

Vedere: Brachidattilia, tipo A4

Brachimesofalangia II e V

Vedere: Brachidattilia, tipo A4

Brachimesofalangia V

Vedere: Brachidattilia, tipo A3

Brachimorfismo - onicodisplasia - disfalangismo

ORPHA1292

MIM: 113477

Sono stati descritti circa 10 pazienti, non consanguinei, con bassa statura, ipoplasia del V dito, anomalie delle falangi (brachimesofalangismo) e unghie piccole, dismorfismi facciali e, in alcuni soggetti, lieve ritardo mentale. I dismorfismi facciali comprendevano l'allargamento del naso, l'appiattimento dell'area malare, la bocca grande e il mento appuntito. Nella maggior parte dei pazienti era presente microcefalia e l'intelligenza era normale o moderatamente ridotta. Un bambino presentava adenomatosi cistica del polmone. Questa malattia può rappresentare l'espressione frusta della sindrome di Coffin-Siris o un'entità indipendente, dato che il ritardo mentale è meno grave. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Brachiolmia

ORPHA1293

Tutti i tipi di brachiolmia sono caratterizzati da bassa statura con tronco corto, a esordio infantile, e platispondilia generalizzata, in assenza di significative alterazioni epifisarie o metafisarie nelle ossa lunghe. Sono state identificate quattro forme principali: 1) tipo Hobaek con bassa statura, a esordio nella tarda infanzia o nell'adolescenza, con interessamento principale del tronco; 2) tipo Toledo, probabilmente identico al tipo Hobaek, per quanto riguarda le alterazioni scheletriche e vertebrali, ma associato a una escrezione anomala di glicosaminoglicani e opacità puntiformi nella porzione periferica della cornea; 3) tipo Maroteaux, con fenotipo simile, ma a esordio infantile, con spazi intervertebrali irregolari e ridotti e marcata estensione dei margini vertebrali laterali; i margini vertebrali anteriore e posteriore sono arrotondati; 4) tipo autosomico dominante, con sintomi meno evidenti, rispetto alle altre forme, con scoliosi o cifosi quasi costante. Questa forma ha un'eredità autosomica dominante, a differenza di tutte le altre che sono ereditate in maniera autosomica recessiva. Oltre ai quattro tipi, esistono singoli casi che sfuggono a questa classificazione. È possibile offrire la consulenza genetica, in base al modello ereditario di ogni tipo di brachiolmia. Non è disponibile la diagnosi prenatale e neppure un trattamento specifico per nessuna di queste forme di brachiolmia. *Autori: Prof. M. Shohat e Dott. G.J. Halpern (luglio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Brachitelefalangia - dismorfismi - sindrome di Kallmann

ORPHA1295

MIM: 113480

Questa sindrome è stata descritta solo una volta in una madre e nel figlio che presentavano fronte quadrata, naso

piccolo, telecanto e labbro superiore sottile. Entrambi avevano bassa statura, rispetto al target familiare, e mostravano brachitelefalangia. Il figlio presentava anche ipogonadismo ipogonadotropo e anosmia. L'ipotesi più accreditata è che la sindrome abbia un'eredità autosomica dominante e una espressione variabile. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Bradiopsia

ORPHA75374

MIM: 608415

La bradiopsia è caratterizzata dalla soppressione prolungata della risposta elettroretinica, che provoca difficoltà di adattamento al modificarsi della luce, acuità visiva normale o subnormale e fotofobia. È stata descritta in 5 pazienti non consanguinei che presentavano i sintomi a partire dall'infanzia. La malattia è dovuta alle mutazioni recessive nei geni RGS9 (cromosoma 17q23-q24) o R9AP (cromosoma 19q13.11). *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Bronchiolite costrittiva

Vedere: Bronchiolite obliterante con difetto ostruttivo della ventilazione

Bronchiolite obliterante con difetto ostruttivo della ventilazione

ORPHA1303

Questa malattia è caratterizzata da una lesione infiammatoria e fibrosante della parete dei bronchioli, che riduce il calibro dei bronchioli e causa una alterazione del flusso aereo. Può manifestarsi secondariamente a un processo acuto a eziologia certa, oppure si sviluppa in particolari contesti (trapianto polmonare) secondo un meccanismo poco noto; infine, e solo in casi eccezionali, può insorgere in forma isolata (bronchiolite idiopatica). L'inalazione di fumi e gas tossici (soprattutto NO₂) e alcune infezioni (rare nell'adulto) possono causare lo sviluppo della malattia; ciò si può verificare nel corso di malattie sistemiche (artrite reumatoide). Può insorgere come grave complicanza a seguito di trapianti polmonari e di allotrapianti di midollo osseo (nei quali sono considerati, rispettivamente, come una forma di rigetto cronico e di una reazione del trapianto verso l'ospite). La bronchiolite obliterante è la principale causa di fallimento a medio termine del trapianto polmonare. Le forme idiopatiche sono molto rare, ma probabilmente sono sottostimate (forse molti casi sono diagnosticati come

broncopneumopatia cronica ostruttiva). I sintomi iniziali sono la dispnea da sforzo, spesso associata nel decorso a broncorrea, e le infezioni recidivanti (che generalmente favoriscono lo sviluppo di bronchiectasie a causa dell'infiammazione associata dei bronchi principali). La spirometria mostra un difetto ostruttivo della ventilazione, non reversibile o solo parzialmente reversibile; l'ipossiemia si manifesta tardivamente. L'imaging polmonare mostra un aspetto tipico a "mosaico" alla TAC. La diagnosi di certezza si basa sulle lesioni anatomicopatologiche presenti sulla biopsia: bronchiolite parietale, generalmente senza lesioni alveolari, infiammatorie o fibrose (in quanto la fibrosi può distruggere completamente il bronchiolo, del quale non resta che una cicatrice fibrosa). In alcuni casi (ad esempio dopo il trapianto polmonare), la diagnosi viene suggerita dalla concomitanza dei dati radiologici e funzionali. La terapia a base di corticosteroidi e di immunosoppressori può stabilizzare o migliorare parzialmente la malattia (in particolare nelle forme nelle quali la componente infiammatoria cellulare è importante). Spesso la malattia evolve verso l'insufficienza respiratoria, rendendo quindi necessario il trapianto polmonare. *Autore: Prof. J.F. Cordier (aprile 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Bronchiolite obliterante - polmonite organizzata

Vedere: Polmonite criptogenica organizzata

Broncopneumopatia cronica da deficit di TAP

ORPHA843

MIM: 170261

Il deficit del trasportatore di peptidi TAP (1 o 2) è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva. Il complesso TAP è implicato nel trasporto di peptidi del citosol verso il reticolo endoplasmatico, dove si associano alle molecole HLA di classe I per il riconoscimento da parte dei linfociti T CD8. La malattia è caratterizzata da una ridotta espressione delle molecole HLA di classe I sulla superficie cellulare. Può causare broncopneumopatie croniche e vasculiti. La prevalenza è molto bassa. La terapia è sintomatica. *Autore: Prof. A. Fischer (gennaio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

BSCL

Vedere: Lipodistrofia congenita di Berardinelli-Seip

C

CADASIL

ORPHA136

MIM: 125310

Cadasil è l'acronimo per arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia (il termine è stato coniato per designare questa patologia durante un gruppo di lavoro internazionale nel 1993). La CADASIL è una malattia genetica trasmessa con modalità autosomica dominante. La prevalenza non è stata stabilita finora, ma la patologia è probabilmente sotto diagnosticata. È associata ad accidenti cerebrovascolari, soprattutto eventi ischemici (infarti lacunari) ed emicrania con o senza aura. L'esordio dei sintomi avviene intorno ai 40 anni. L'evoluzione della malattia è definita da successivi infarti, soprattutto lacunari, deterioramento cognitivo, disfunzioni psichiatriche (sindrome depressiva, a volte episodi di mania o melanconia). La diagnosi viene sospettata alla valutazione clinica e confermata dalla RMN, che mostra leucoaraiosi (lesioni della sostanza bianca) ed infarti lacunari. Alcuni reperti neuroradiologici supportano la diagnosi, come lesioni iperintense nella parte anteriore dei lobi temporali alle immagini T2-pesate. Il gene causativo, Notch3, che mappa sul cromosoma 19p, è stato identificato nel 1996. La malattia è geneticamente omogenea visto che tutte le famiglie affette da CADASIL sono state legate a Notch3. Questo gene comprende 33 esoni. I difetti genetici sono mutazioni puntiformi, con cluster in specifici esoni. Notch3 codifica per una proteina di membrana, che contiene domini EGF simili (fattore di crescita epidermico) ricchi in cisteina ed è espresso nelle cellule muscolari lisce dei piccoli vasi sanguigni cerebrali ed extracerebrali. Le mutazioni patogenetiche causano sia la perdita che il guadagno di funzione di un residuo di cisteina e comportano l'accumulo di Notch3 in membrana. Notch3 è evidenziabile con anticorpi nelle cellule muscolari lisce delle arteriole. La microscopia elettronica mostra frammentazione di cellule muscolari lisce e depositi osmiofilici granulari (GOM) dentro la membrana basale vascolare. Il significato dei GOM non è noto; non sono riconosciuti dagli anticorpi anti-Notch3. La diagnosi clinica è confermata dall'identificazione delle mutazioni in Notch3. Al momento, l'analisi di mutazione di 12 esoni permette di stabilire la diagnosi nel 90% dei casi. In assenza di mutazioni in questi esoni, il gene può essere interamente sequenziato. L'immunostaining su biopsia cutanea resta il test diagnostico principale per rilevare Notch3 nelle cellule muscolari lisce delle arteriole subcutanee. L'analisi della cute con studi di microscopia elettronica è usata solo per ricerche cliniche. Ad oggi non esistono farmaci efficaci. *Autore: Prof P. Labauge (settembre 2004)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare di CADASIL (gene NOTCH3)**

CNR, MANGONE (CS)

Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi molecolare di CADASIL

A.O. S. Andrea, ROMA

Pr. CHESSA Luciana, Dr. LULLI Patrizia, Dr. PIANE Maria

Diagnosi molecolare di CADASIL (gene NOTCH3)

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO

Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare di CADASIL (gene NOTCH3)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare di CADASIL

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare di CADASIL (gene NOTCH3)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig. DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Diagnosi molecolare di CADASIL (gene NOTCH3)

CNR, FRASCATI (RM)

Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare di CADASIL (gene NOTCH3)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare di CADASIL (gene NOTCH3)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolare della sindrome CADASIL (gene NOTCH3)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA

Dr. CEREDA Cristina, Dr. GRIECO Gaetano

Calcificazioni del plesso coroideo, forma infantile

ORPHA1313

MIM: 215480

Questa sindrome è caratterizzata da deficit cognitivo, calcificazioni del plesso coroideo e proteinorachia. È stata descritta in 2 fratrici in 2 famiglie non correlate. I 7 bambini di una delle fratrici erano nati da genitori consanguinei. Alcuni pazienti presentavano anche strabismo, iperreflessia e deformità dei piedi. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Calcificazioni talamiche simmetriche

ORPHA1314

Le calcificazioni talamiche simmetriche si distinguono dal punto di vista clinico per il basso valore di Apgar alla nascita, la spasticità o la marcata ipotonia, il pianto flebile o assente, le difficoltà nell'alimentazione e la diplegia o la debolezza facciale. È una condizione estremamente rara, della quale sono noti circa 30 casi. Le calcificazioni si diagnosticano alla tomografia computerizzata. La prognosi è infausta. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Calcinosi universale

Vedere: Condrodisplasia puntata dominante legata all'X

Callosità dolorose ereditarie

ORPHA79141

MIM: 114140

Le callosità dolorose ereditarie sono una cheratodermia palmo-plantare nummulare, caratterizzata dallo sviluppo di lesioni cheratosiche dolorose, a livello delle regioni sottoposte a pressione sulle mani e sui piedi. Sono state descritte alcune famiglie. La trasmissione è autosomica dominante. È possibile ottenere un'analgesia efficace con un trattamento a base di tretinoina. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Calpainopatia primitiva

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2A

Campomelia, tipo Cumming

ORPHA1318

MIM: 211890

La campomelia tipo Cumming è un'associazione tra alcune rare anomalie degli arti e le anomalie multiviscerali. È stata descritta in 8 neonati appartenenti a 4 famiglie; in una di esse, 3 fratelli con caratteristiche identiche erano nati da genitori cugini di primo grado, a supporto di una trasmissione autosomica recessiva. I 4 arti presentavano ossa lunghe ricurve e corte. I neonati nascevano già morti o morivano subito dopo la nascita, di solito prematuramente. Le anomalie linfatiche comprendevano il linfedema generalizzato o il linfocele cervicale, una definizione preferibile rispetto a quella di igroma cistico del collo. Le anomalie viscerali comprendevano la displasia multicistica dei reni, del pancreas e del fegato, l'intestino corto e la polisplenia. In 2 sorelle, erano presenti altri segni come il cranio a trifoglio, il viso significativamente deformato, con un eccesso di tessuto sottocutaneo e il microftalmo. In un altro caso, sono state osservate anomalie della lobatura del polmone, associate ad una morfologia bronchiale sinistra bilaterale (eteroatassia), destrocardia, ritorno venoso polmonare anormale totale, vena cava superiore sinistra e arco aortico destro. È stato ipotizzato che il fenotipo della sindrome di Cumming comprenda anche i difetti della lateralità. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Camptobrachidattilia

ORPHA1319

MIM: 114150

La camptobrachidattilia è un'anomalia delle mani e dei piedi. Le dita delle mani e dei piedi sono corte, con deformità in flessione delle articolazioni interfalangee prossimali delle dita delle mani. È stata descritta una estesa famiglia con diverse persone affette, che ha suggerito una trasmissione autosomica dominante. In alcuni pazienti erano presenti sindattilia, polidattilia, vagina setta e incontinenza urinaria. Due bambini gravemente affetti, figli di cugini di primo grado entrambi affetti, sono stati ritenuti omozigoti per il gene-malattia. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Camptodattilia - bassa statura - scoliosi - perdita dell'udito

ORPHA85164

MIM: 610474

Questa sindrome è caratterizzata da camptodattilia - bassa statura - scoliosi - perdita dell'udito (CATSHL). È stata descritta in circa 30 pazienti su 7 generazioni della stessa famiglia. La sindrome è dovuta ad una mutazione missenso del gene FGFR3, responsabile di una perdita di funzione parziale della proteina codificata, che è un regolatore negativo della crescita dell'osso. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Camptodattilia - contratture articolari - anomalie facciali e scheletriche

ORPHA1323

MIM: 602612

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra camptodattilia, anomalie oculari diverse (fibrosi del muscolo retto mediale, miopia grave, ptosi e esoftalmo), scoliosi, contratture in flessione e anomalie facciali (sopracciglia arcuate, asimme-

tria facciale e bassa attaccatura dei capelli sulla nuca). Sono stati descritti solo quattro casi. La trasmissione deve essere ancora definita con esattezza, in quanto è compatibile sia con l'eredità autosomica dominante che recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Camptodattilia di Goodman

Vedere: Camptodattilia - displasia ossea

Camptodattilia - displasia ossea

ORPHA1321

MIM: 211930

La camptodattilia - displasia ossea o camptodattilia di Goodman è caratterizzata dall'associazione tra aracnodattilia, camptodattilia (dita dei piedi a martello) e scoliosi. È stata descritta solo una volta in 3 bambini: 2 sorelle e un fratello figli di cugini di primo grado non affetti, di origine iraniana-ebrea. La fisiognomia del volto era diversa rispetto a quella dei fratelli non affetti, con naso tozzo, narici allargate e lieve ritardo mentale. Il fratello era stato valutato per una possibile sindrome di Marfan e presentava la pervietà del dotto arterioso. Questa osservazione ha suggerito una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Camptodattilia - iperaccrescimento - dismorfismi

Vedere: Sindrome di Weaver

Camptodattilia - palatoschisi - piedi torti

Vedere: Sindrome di Gordon

Camptodattilia sindromica di Rozin

Vedere: Camptodattilia - contratture articolari - anomalie facciali e scheletriche

Camptodattilia - taurinuria

ORPHA1325

MIM: 114200

La camptodattilia - taurinuria è una malformazione della mano caratterizzata da deformità in flessione delle articolazioni interfalangee prossimali delle dita. Il mignolo è più frequentemente colpito, anche se può essere interessato ogni altro dito. Questa deformità viene ereditata con modalità autosomica dominante a penetranza variabile. Anche se spesso si manifesta come difetto isolato, occasionalmente fa parte di altre malattie genetiche ed è stata riportata in associazione con la taurinuria in quattro famiglie. L'escrezione aumentata di taurina sarebbe di origine renale. La taurina è una ammina solforata, il prodotto finale del metabolismo degli aminoacidi contenenti zolfo. Sono stati descritti diversi casi di trasmissione maschio/maschio, in accordo con una eredità autosomica dominante. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Camptodattilia di Guadalajara, tipo 2

ORPHA1326

MIM: 211920

Una sindrome da camptodattilia, definita Guadalajara tipo 2, è stata descritta dai genetisti messicani limitatamente a 2 sorelle, di 6 e 3 anni, che presentavano ritardo di crescita

prenatale, nanismo, camptodattilia di tutte le dita della mano, alluce valgo bilaterale, brachidattilia delle dita II, IV e V dei piedi, ipoplasia della rotula, collo corto, orecchie a basso impianto, microcefalia, corpi vertebrali cuboidi. È probabile una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Canale atrioventricolare completo

ORPHA1329

MIM: 600309

Il canale atrioventricolare completo (CAVC), detto anche difetto completo del setto interventricolare, è caratterizzato da difetto del setto atriale tipo ostium primum, valvola atrioventricolare comune e difetto variabile del setto ventricolare di afflusso. La CAVC è una cardiopatia congenita rara, che risponde per circa il 3% delle malformazioni cardiache. Il canale atrioventricolare è presente in 2/10.000 nati vivi. Entrambi i sessi sono ugualmente affetti ed è stata rilevata una forte associazione con la sindrome di Down. Le CAVC sono state divise, sulla base della morfologia del lembo superiore della valvola atrioventricolare comune, in 3 tipi (tipo A, B e C, in accordo con la classificazione di Rastelli). La CAVC crea un significativo shunt sistemico-polmonare interatriale e interventricolare, che induce aumento del volume e della pressione ventricolare destra con ipertensione polmonare. Diventa sintomatico nell'infanzia per insufficienza cardiaca congestizia e difetto della crescita. La diagnosi di CAVC può essere sospettata dai reperti dell'elettrocardiografia e delle radiografie del torace. L'ecocardiografia conferma la diagnosi e fornisce dettagli anatomici. Nel corso del tempo, l'ipertensione polmonare diventa irreversibile, cosa che preclude la terapia chirurgica. Questa è la ragione per cui la cateterizzazione cardiaca non è obbligatoria nei neonati (meno di 6 mesi) ma è indicata nei pazienti più grandi se si sospetta ipertensione polmonare irreversibile. La terapia medica comprende la digitale, i diuretici, i vasodilatatori, viene generalmente effettuata tra il 3° e il 6° mese e gioca solo un ruolo ponte verso la chirurgia. *Autori: Prof. R. Calabrò e Dott. G. Limongelli (aprile 2006)*. Tratto da "Complete atrioventricular canal". Orphanet J Rare Dis. 2006; 1:8.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Canale atrioventricolare comune

Vedere: Canale atrioventricolare completo

Canale atrioventricolare parziale

ORPHA1330

MIM: 600309

Il canale atrioventricolare parziale, definito anche difetto interatriale tipo ostium primum o difetto parziale del setto atrioventricolare o difetto dei cuscinetti endocardici, è dovuto ad una anomala fusione dei cuscinetti endocardici con il septum primum. Tale fusione porta, nel cuore normale, alla costituzione del setto atrioventricolare. L'inserzione degli anelli valvolari atrioventricolari divide il setto atrioventricolare nella porzione interatriale e in quella atrioventricolare. Il canale atrioventricolare parziale si differenzia dal canale atrioventricolare completo per l'assenza del difetto interventricolare. Generalmente sono presenti due distinti anelli valvolari atrioventricolari: quando esiste un anello atrioventricolare comune si parla di forme intermedie. Anche in presenza di due anelli atrioventricolari la morfologia valvolare è sempre anomala. I pazienti con questi difetti possono rimanere asintomatici o presentare sintomi di scompenso, legati soprattutto al malfunzionamento della valvola atrioventricolare sinistra e alle anomalie associate. La terapia di questi difetti è sempre chirurgica, ma il

momento della correzione dipende dalle anomalie associate. Nelle forme non complicate l'intervento viene eseguito elettivamente nei primi anni di vita (2-5). Quando sono presenti sintomi gravi la correzione chirurgica viene anticipata ai primi mesi di vita. Il rischio operatorio della correzione chirurgica è circa 3%. La sopravvivenza a 20 anni è del 96%. *Autore: Dott. R. Bini (marzo 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cancro colonrettale non poliposico familiare

Vedere: Cancro non poliposico familiare del colon

Cancro dei dotti biliari

Vedere: Colangiocarcinoma

Cancro della prostata, forma familiare

ORPHA1331

MIM: 176807

Il cancro della prostata (CaP) è un tumore maligno comune di origine ghiandolare, ad insorgenza nella prostata. Si manifesta in tre forme, a seconda della storia familiare: sporadica, familiare, ereditaria. La forma familiare è di solito definita come la ricorrenza in almeno 2 consanguinei di primo o di secondo grado del cancro della prostata. Il cancro della prostata ereditario è un sottotipo della forma familiare e viene definito come la ricorrenza della malattia in almeno 3 consanguinei di primo grado, oppure in 2 parenti diagnosticati prima dei 55 anni. Questi criteri devono essere estesi ai consanguinei di secondo grado sul lato materno, compresa anche la forma legata all'X. Il cancro della prostata familiare e quello ereditario rappresentano rispettivamente il 20 e il 5% dei tumori della prostata. Nelle forme familiari la diagnosi viene posta 5-10 anni più precocemente rispetto alle forme sporadiche; ciò suggerisce l'utilità di uno screening precoce già dall'età di 45 anni, per tutti gli uomini con una storia familiare di cancro della prostata. La diagnosi della malattia si basa sulla biopsia della prostata, che è indicata in caso di evidenze biologiche evocatrici (aumento dei livelli ematici dell'antigene specifico della prostata, PSA) o sintomi clinici (indurimento della prostata). Il cancro della prostata familiare o ereditario non richiede una terapia specifica e non ha una prognosi diversa rispetto alla forma sporadica, a parità di stadiazione al momento della diagnosi. Il trattamento del cancro alla prostata confinato all'organo si basa sulla prostatectomia o sulla radioterapia. Il trattamento della malattia localmente avanzata o con metastasi consiste nella sottrazione degli androgeni. La chemioterapia e altri trattamenti palliativi sono utilizzati durante la progressione incontrollata della malattia, in corso di terapia ormonale. *Autore: Prof. O. Cussenot (marzo 2003)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Cancro dello stomaco, tipo Bormann 4

Vedere: Linite plastica

Cancro familiare dello stomaco

Vedere: Cancro gastrico familiare

Cancro gastrico familiare

ORPHA26106

MIM: 137215

I tumori dello stomaco sono oggi in forte regressione, grazie soprattutto al miglioramento delle condizioni di conservazione degli alimenti. Il loro rischio è tuttavia aumentato in nume-

rose malattie ereditarie, soprattutto nella sindrome del cancro non poliposico familiare del colon (HNPCC) (19%) e nel cancro gastrico familiare. Nelle poliposi gastrointestinali, il rischio di tumore è legato alla potenziale degenerazione degli adenomi, che possono infiltrare i polipi gastrici. Il cancro gastrico familiare è una malattia eterogenea che viene sospettata quando in una famiglia 2 consanguinei di primo grado sono affetti (uno dei quali prima dei 50 anni), o sono affette almeno 3 persone, di qualunque l'età e grado di parentela. Questa malattia, quando si associa ad una mutazione costituzionale della caderina E (il gene CDH1 è coinvolto in circa il 25% dei casi) conferisce anche un rischio di tumore giovanile al colon. La presa in carico delle famiglie a rischio consiste in gastroscopie annuali e/o ecoendoscopie dopo l'età di 25 anni. Tuttavia, data la recente identificazione della sindrome, non esistono linee guida per il trattamento. Attualmente si prende in considerazione la gastrectomia totale preventiva. *Autore: Dott. S. Olschwang (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del cancro gastrico familiare (gene CDH1)

IRST - Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei Tumori, MELDOLA (FC)

Dr. CALISTRI Daniele, Dr. DANESI Rita, Dr. ZAMPIGA Valentina

Diagnosi molecolare del cancro gastrico familiare (gene CDH1)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Cancro non poliposico familiare del colon ORPHA144

MIM: 114500

Il cancro non poliposico familiare del colon (HNPCC), si trasmette come carattere autosomico dominante. La sua diagnosi si basa su tre criteri, definiti nel 1991 ad Amsterdam e revisionati nel 1999: 1) almeno 3 soggetti colpiti con tumori confermati istologicamente che appartengono allo spettro della sindrome HNPCC (tumori colorettrali, endometriali, del piccolo intestino, delle vie urinarie); 2) uno dei soggetti deve essere un parente di primo grado degli altri 2/2 generazioni; 3) almeno uno dei tumori diagnosticato prima dei 50 anni. Nelle famiglie identificate secondo questi criteri i pazienti sviluppano principalmente tumori colorettrali e/o endometriali con un rischio cumulativo di 70-80% ai 70 anni. Si consiglia monitoraggio con colonscopia ogni 2 anni dopo i 20 anni per gli individui portatori di una mutazione nel gene MSH2 (omologo 2 del MutS, 16 esoni), in MLH1 (omologo 1 del MutL, 19 esoni) o nel gene MSH6 (2p16, 10 esoni). È anche consigliato monitoraggio ginecologico delle donne dopo i 30 anni. Il trattamento di questi tumori è analogo a quello adottato in assenza di predisposizione. Non esiste un trattamento di prevenzione. I geni la cui mutazione è associata a una sindrome HNPCC appartengono alla famiglia dei geni responsabili del riparo dei difetti di appaiamento del DNA (DNA mismatch repair o MMR), cioè nel controllo dell'esattezza della replicazione: i geni MSH2, MLH1 e MSH6 sono implicati con frequenza crescente rispettivamente nel 35, 25 e 2% dei casi. In circa un terzo dei pazienti non sono state riscontrate mutazioni genetiche. *Autore: Dott. S. Olschwang (dicembre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon (geni MLH1 e MSH2)

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI

Pr. POLISTINA Maria Teresa

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon (geni hMLH1 e hMSH2)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon (gene PMS1, PMS2, MLH1, MSH2, MSH6)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Pr. ANDRIULLI Angelo, Sig. GENTILE Annamaria, Dr. PIEPOLI Ada

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, PISA

Dr. CALIGO Maria, Sig.ra FALASCHI Elisabetta

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon (gene KRAS)

Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati, AVELLINO

Dr. POLICE Maria Adalgisa

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon (analisi di instabilità dei microsatelliti)

IRST - Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei Tumori, MELDOLA (FC)

Dr. CALISTRI Daniele, Dr. DANESI Rita, Dr. ZAMPIGA Valentina

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon (geni MSH2, MLH1, MSH6, PMS2)

Centro di Riferimento Oncologico, AVIANO (PN)

Dr. QUAIÀ Michele, Dr. VIEL Alessandra

Diagnosi molecolare della predisposizione al cancro non poliposico familiare del colon (geni MSH2 e MLH1)

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon

Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro - IST, GENOVA

Dr. VARESCO Liliana

Diagnosi immunoistochimica e molecolare del cancro non poliposico familiare del colon (sindrome di Lynch o HNPCC; geni MSH2, MSH6, PMS2, MLH1)

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Pr. CAPELLA Carlo, Dr. FURLAN Daniela, Dr. TIBILETTI Maria Grazia

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon (gene MSH6)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga, ORBASSANO (TO)

Pr. DE MARCHI Mario, Dr. GIACHINO Daniela

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon (geni MLH1, MSH2)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. BORELLI Iolanda, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon (geni MLH1, MSH2, MSH6, MYH)

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI

Pr. RESTA Nicoletta

Diagnosi molecolare della sindrome di Turcot (geni APC, MSH2, MLH1)

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI

Pr. RESTA Nicoletta

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon (geni MLH1, MSH2, MSH6)

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI

Pr. RESTA Nicoletta

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon (geni hMLH1 e hMSH2)

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)

Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA

Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon (geni MLH1, MSH2 e MSH6)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. PAPI Laura

Diagnosi molecolare della sindrome di Turcot (gene PMS2)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi molecolare del cancro non poliposico familiare del colon

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO

Vincenzo

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Cancro ovarico a cellule germinali

Vedere: Tumore ovarico maligno a cellule germinali

Cancro ovarico dei cordoni sessuali e dello stroma

Vedere: Tumore ovarico maligno dei cordoni sessuali e dello stroma

Cancro polmonare a piccole cellule

ORPHA70573

MIM: 182280

Il cancro polmonare a piccole cellule (SCLC) è una forma altamente maligna di carcinoma broncogeno che, nella maggior parte dei casi, si sviluppa nella regione centrale del polmone, in un bronco principale. La prevalenza media è stimata in 1/20.000. Il SCLC colpisce soprattutto le persone di mezza età (27-66 anni), con una storia pregressa di esposizione al fumo di tabacco. Circa il 70% dei pazienti presenta una patologia che si estende al di fuori del torace. I segni e i sintomi comprendono il dolore toracico, la dispnea, la tosse e l'affanno. Il coinvolgimento degli organi adiacenti può causare raucedine, disfagia e la sindrome della vena cava superiore (ostruzione del flusso ematico attraverso la vena cava superiore). Possono essere presenti altri sintomi secondari alla metastatizzazione a distanza. Il fumo di sigaretta e l'esposizione alle radiazioni sono fattori di rischio che rivestono un effetto sinergico per SCLC. L'esposizione professionale all'etere clorometile (Bis) è un altro fattore di rischio per il SCLC. La sensibilità limitata delle radiografie del torace non permette la diagnosi precoce del SCLC. Le alterazioni riscontrate sulle radiografie richiedono ulteriori valutazioni, di solito con la tomografia computerizzata. La diagnosi viene confermata con la biopsia. I pazienti con SCLC sono, generalmente, trattati con radioterapia e/o chemioterapia. La chemioterapia combinata è più efficiente nel garantire un aumento della sopravvivenza dei pazienti, rispetto al trattamento con un singolo agente, sia nelle forme estese che in quelle che si trovano in uno stadio iniziale. L'irradiazione cranica profilattica (PCI) dovrebbe essere presa in considerazione in ragione dell'elevato rischio di metastasi al sistema nervoso centrale entro 2-3 anni dall'inizio del trattamento. Il cancro polmonare a piccole cellule è la forma più aggressiva di tumore polmonare, con una sopravvivenza a 5 anni di 1-5% e una sopravvivenza generale media di circa 6-10 mesi. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Candidiasi cronica mucocutanea

ORPHA1334

MIM: 114580

La candidiasi cronica mucocutanea (CMC) comprende un gruppo di malattie rare con alterata risposta immunitaria, più

specificamente nei confronti della Candida. Queste malattie sono caratterizzate da infezioni persistenti e/o ricorrenti delle cute, delle unghie e delle mucose, soprattutto da Candida albicans. È stata descritta una estesa famiglia italiana, con sintomi ad esordio nell'infanzia, limitati alle unghie delle mani e dei piedi, associati a bassi livelli sierici di ICAM-1. I pazienti mostravano distrofia, ipercheratosi, ispessimento e colorazione scura di tutte le unghie delle mani e dei piedi. Le unghie erano infettate da diversi tipi di Candida, per l'incapacità del sistema immunitario di rispondere a uno stimolo antigene-specifico contro questo micete. L'albero genealogico della famiglia suggeriva una trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta. Il gene-malattia (CANDN1) è stato localizzato sul cromosoma 11p12-q12.1, nella regione pericentromerica. La diagnosi della malattia si basa sull'analisi microbiologica delle unghie; l'esclusione di malattie endocrine e autoimmuni concomitanti; il dosaggio dei livelli sierici di ICAM-1, che sono bassi. I pazienti possono essere trattati con antimicotici per via topica o sistemica, che sono in grado di produrre una temporanea involuzione delle lesioni, senza raggiungere la completa remissione. Il farmaco più adatto è l'amfotericina B. *Autore: Dott. D. Zuccarello (maggio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi sierologica della candidiasi cronica familiare (ICAM-1)

A.O.U. Policlinico "G. Martino", MESSINA

Dr. DI BELLA Chiara, Dr. RIGOLI Luciana, Pr. SALPIETRO Carmelo

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Candidiasi mucocutanea idiopatica cronica

ORPHA35066

Laboratori

Diagnosi sierologica della candidiasi cronica familiare (ICAM-1)

A.O.U. Policlinico "G. Martino", MESSINA

Dr. DI BELLA Chiara, Dr. RIGOLI Luciana, Pr. SALPIETRO Carmelo

Capelli fragili - ritardo mentale

Vedere: Sindrome dei capelli fragili, tipo Sabinas

Capelli lanosi

ORPHA170

MIM: 194300

I capelli lanosi sono una anomalia congenita della struttura dei capelli, che appaiono eccessivamente crespi nei caucasici. La prevalenza non è nota. I capelli lanosi possono essere presenti alla nascita o comparire nel primo mese di vita. I riccioli, con un diametro medio di 0,5 cm, sono molto stretti e, di solito, rendono difficoltoso l'atto del pettinare; inoltre, i capelli possono essere più fragili rispetto alla norma. La crescita dei capelli è di solito normale, ma la fase anagen può essere incompleta, con il risultato che i capelli non crescono in lunghezza. Si distingue una forma circoscritta che riguarda un nervo ricoperto da capelli lanosi, dalle forme che coinvolgono l'intera capigliatura. Inoltre, è stata descritta una sindrome dei capelli lanosi parziali diffusi che si manifesta nell'adolescenza o in età adulta. I capelli lanosi possono essere un sintomo isolato oppure fanno parte di quadri sindromici, come la sindrome di Carvajal e la sindrome Naxos. Le forme che coinvolgono l'intera capigliatura vengono ereditate con modalità autosomica dominante (capelli lanosi ereditari) o, molto meno frequentemente, autosomica recessiva (capelli lanosi familiari). La forma autosomica recessiva può essere sindromica e associarsi a ipercheratosi palmoplantare e anomalie cardiache. Possono anche essere presenti in forma sporadica. L'eziologia dei capelli lanosi parziali diffusi e dei nevi con capelli lanosi sporadici

non è nota. È probabile un mosaicismo follicolare, mentre è stata discussa una modalità di trasmissione autosomica dominante per i capelli lanosi diffusi parziali. È necessaria una visita dermatologica, che valuti tutta la cute, anche per identificare eventuali sindromi associate. Lo studio del fusto del capello al microscopio ottico e elettronico dimostra una sezione trasversale ellittica, alterazioni del calibro, rotazione dell'asse e formazione di nodi, nonché una cheratinizzazione disomogenea. In alcuni casi, è presente tricornessi nodosa. Se necessario, dovrebbe essere valutato il rapporto anagen/catagen mediante un tricogramma. Nel caso dei capelli lanosi parziali diffusi, a livello istologico è possibile osservare un aumento dei follicoli intermedi. La diagnosi differenziale si pone con l'arreciamiento progressivo acquisito dei capelli, l'allotrichia circoscritta asimmetrica, i riccioli parziali acquisiti e i capelli ricci indotti dai farmaci. Attualmente, non esiste un trattamento valido. A seconda delle dimensioni e della localizzazione, i nevi con capelli lanosi possono essere asportati. Dovrebbero essere evitati trattamenti fisici e chimici aggressivi. Si raccomanda un esame oculistico in tutti i pazienti con capelli lanosi. Nel caso in cui si sospetti una sindrome, è necessaria una valutazione internistica accurata, compreso l'esame dell'apparato cardiaco. I capelli lanosi sono più evidenti durante l'infanzia e, spesso, diventano meno apprezzabili nell'età adulta. *Autore: Dott. U. Blume-Peytavi (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Capelli lanosi - cheratoderma palmoplantare - cardiomiopatia dilatativa

ORPHA65282

MIM: 605676

Questa sindrome è caratterizzata da capelli lanosi - cheratoderma palmoplantare - cardiomiopatia dilatativa, che coinvolge in particolare il ventricolo sinistro. È stata osservata in pochi pazienti, originari dell'Ecuador, dell'India e della Turchia. I capelli lanosi sono presenti già alla nascita, mentre il cheratoderma palmoplantare si manifesta nel corso del primo anno di vita. La cardiopatia compare durante l'infanzia ed è caratterizzata dalla dilatazione del ventricolo sinistro, associata ad alterazioni della contrattilità muscolare. La sindrome si trasmette in maniera autosomica recessiva ed è causata da mutazioni nel gene DSP (6p24), che codifica per la desmoplakina, una proteina coinvolta nell'adesione cellulare. La sindrome è simile alla malattia di Naxos. La cardiomiopatia dilatativa può portare a insufficienza cardiaca congestizia con pericolo di morte. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Capelli radi - bassa statura - anomalie cutanee

ORPHA79132

Questa sindrome è caratterizzata da bassa statura, capelli radi, iperpigmentazione cutanea e eruzioni simili all'orticaria sulle mani e sulle braccia. I segni clinici possono comprendere un incisivo mediano centrale, un'ipoplasia dei pollici e/o un'ipercheratosi palmoplantare. Si tratta forse di una forma rara di displasia ectodermica. La sindrome è stata osservata almeno una volta in una madre e nei suoi 3 figli. La trasmissione è autosomica dominante o legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Carcinoma a cellule di Merkel (MCC)

Vedere: Carcinoma cutaneo neuroendocrino

Carcinoma cutaneo neuroendocrino

ORPHA79140

Il carcinoma cutaneo neuroendocrino è un tumore primitivo della pelle, che colpisce un sottogruppo di cellule neuroendocrine cutanee (le cellule di Merkel, che danno il nome di carcinoma a cellule di Merkel; CCM). Il CCM è un carcinoma raro e rappresenta meno dell'1% di tutti i tumori maligni della cute. L'incidenza annuale stimata è di 1-2/500.000 nella popolazione bianca ed è in costante aumento. Il CCM di solito si manifesta negli anziani della popolazione bianca (età media alla diagnosi 68-75 anni); solo il 5% dei casi insorge prima dei 50 anni. La distribuzione è omogenea nei due sessi, anche se alcuni autori evidenziano una leggera prevalenza maschile. Il CCM si presenta in forma di papule dure, indolori, lucide (papule rosse, rosate o violacee di grandezza variabile). Il CCM si sviluppa rapidamente: ha la tendenza a diffondersi nei linfonodi regionali e in seguito metastatizza agli altri organi, in particolare il fegato, le ossa, i polmoni e il cervello. Al momento della diagnosi, i CCM sono caratterizzati di solito da una lesione primitiva dell'epidermide e dei tessuti sottocutanei, con o senza metastasi nei linfonodi. Il CCM è suddiviso in stadi diversi a seconda della diffusione della malattia. La causa esatta del CCM non è nota, ma sembra essere dovuta all'esposizione solare e all'immunosoppressione. La diagnosi di CCM viene posta con la biopsia cutanea. Dal punto di vista istologico, i CCM sono carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati, che colpiscono il derma e frequentemente si estendono al tessuto sottocutaneo. L'immunoistochimica mostra una positività ai marcatori neuroendocrini (enolasi neurone-specifica, sinaptofisina) e citocheratinici (citocheratina 20), permettendo così di distinguere il CCM da altri tumori a piccole cellule. L'imaging è utile per rilevare la presenza di metastasi negli altri organi. La presa in carico dipende dallo stadio del tumore alla diagnosi, dalla grandezza e dalla localizzazione del tumore e dall'età e dallo stato di salute generale del paziente. Il trattamento comprende la chirurgia (escissione locale radicale, linfadenectomia selettiva), la terapia radiante e la chemioterapia (solo per i pazienti affetti da metastasi). La terapia di supporto migliora la qualità della vita dei pazienti. Molti soggetti affetti da CCM muoiono nei 3 anni successivi alla diagnosi. Tuttavia, i pazienti che non presentano metastasi ai linfonodi hanno una prognosi molto buona. Il tasso di sopravvivenza è migliore nelle donne rispetto agli uomini. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2007)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Carcinoma delle cellule basali

Vedere: Sindrome di Gorlin

Carcinoma dell'esofago

ORPHA70482

MIM: 133239

Il carcinoma dell'esofago è un tumore maligno, che origina dalla proliferazione anomala delle cellule epiteliali dell'esofago. È il terzo tumore più frequente dell'apparato digerente, dopo il cancro del colon-retto e il cancro dello stomaco. È responsabile del 4% delle morti da cancro e rappresenta il quarto cancro mortale più comune negli uomini, dopo il cancro dei polmoni, del colon, del retto e della prostata. Esistono due tipi di tumori esofagei primitivi maligni: i carcinomi epidermoidi (80% dei casi), che insorgono soprattutto nei due terzi prossimali dell'esofago, e gli adenocarcinomi (20% dei casi), che insorgono nel terzo distale, con una prevalenza 20 volte inferiore rispetto a quella dei carcinomi epidermoidi. I tumori non epiteliali e quelli secondari sono rari. Il trattamento è chirurgico, ma in alcuni casi può essere indicata la radioterapia o la chemio-radioterapia. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2006)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Carcinoma del pancreas, forma familiare

Vedere: Carcinoma familiare del pancreas

Carcinoma differenziato della tiroide

Vedere: Carcinoma papillare o follicolare della tiroide

Carcinoma epatocellulare a esordio infantile

ORPHA33402

MIM: 114500

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è un tumore pediatrico molto raro. I tumori epatici primitivi, globalmente considerati, rappresentano circa 1-1,5% di tutte le neoplasie pediatriche, con un'incidenza di 1,5/1.000.000 di bambini, con meno di 15 anni. L'epatoblastoma è il tumore epatico primitivo più frequente in questa fascia di età, seguito dall'HCC. L'HCC tende a manifestarsi negli adolescenti. Negli adulti l'HCC è il tumore epatico più comune. I sintomi principali sono: massa epatica palpabile, dolore addominale, cachessia e ittero nei casi più avanzati. I livelli sierici di alfa-fetoproteina sono spesso elevati. Nella popolazione pediatrica, l'HCC può complicare la cirrosi epatica secondaria ad epatite virale, soprattutto nelle aree endemiche (Africa sub-sahariana, Asia orientale, Eschimesi nativi dell'Alaska), o a malattie metaboliche. Le HCC ad insorgenza nel fegato sano sono più frequenti nella popolazione pediatrica, rispetto a quella adulta. Il trattamento attuale dell'HCC è largamente inefficace, a causa dell'estrema chemioresistenza e dello stato di solito avanzato della malattia al momento della diagnosi. La sopravvivenza totale a 3 anni è inferiore al 25%. *Autori: Dott. P. Czuderna e Dott. G. Perilongo (luglio 2004)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Carcinoma familiare delle cellule renali

ORPHA151

MIM: 144700

Le sindromi con carcinomi familiari delle cellule renali fanno parte di un gruppo di malattie caratterizzate da predisposizione allo sviluppo dei carcinomi delle cellule renali (CCR), con diversi sottotipi istologici. L'incidenza annuale mondiale dei CCR è stimata in circa 1/50.000, mentre l'incidenza delle sindromi da CCR familiari è inferiore a 1/1.500.000. In base alla classificazione dei tumori renali dell'OMS, le principali sindromi CCR familiari sono la malattia di Von Hippel-Lindau, la sclerosi tuberosa, il CCR associato alle traslocazioni del cromosoma 3, il carcinoma papillare ereditario delle cellule renali, la sindrome di Birt-Hogg-Dube, l'oncocitoma familiare e la leiomiomatosi ereditaria con CCR (si vedano questi termini). La presa in carico dipende dallo stadio e dal tipo di tumore presente. Nel 2006, il sorafenib, un inibitore della proteinchinasi, ha ottenuto dall'Unione Europea l'autorizzazione alla commercializzazione come trattamento di seconda scelta per il carcinoma delle cellule renali in stadio avanzato e può essere impiegato anche nel trattamento di alcune sindromi con CCR familiare. Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del carcinoma familiare delle cellule renali (gene VHL)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Carcinoma familiare del pancreas

ORPHA1333

MIM: 260350

Viene definito carcinoma familiare del pancreas (CP) quello presente in 2 o più consanguinei di primo grado. L'incidenza annuale è stata stimata in circa 1-10/1.000.000, cioè il 5-10% dei casi di CP. Nei casi familiari, l'esordio della malattia avviene prima dei 50 anni, più precocemente rispetto alle altre forme di CP. È stata osservata un'elevata incidenza di CP familiare in alcune sindromi ereditarie (sindrome di Peutz-Jeghers, pancreatiti ereditarie, sindrome familiare dei nevi-melanomi atipici multipli, sindrome del carcinoma familiare della mammella e dell'ovaio, sindrome del carcinoma ereditario non poliposico del colon; si vedano questi termini). Il fumo di sigaretta rappresenta un fattore di rischio significativo per questo tumore familiare. Il CP può originare dalla porzione esocrina (90%) o endocrina del pancreas. Nel 60% dei casi origina dalla testa del pancreas. I sintomi principali sono aspecifici e comprendono il dolore nella porzione superiore dell'addome, che si irradia caratteristicamente al dorso, la perdita dell'appetito, la perdita del peso e l'ittero da ostruzione del dotto biliare. Dato che il decorso clinico è silente, il CP spesso non viene diagnosticato fino agli stadi avanzati della malattia. In oltre l'80% dei casi, al momento della diagnosi, il cancro si trova in uno stadio avanzato a livello locale e disseminato. Sono caratteristici la rapida crescita, la disseminazione vascolare precoce, la diffusione ai linfonodi regionali e le metastasi al fegato, al peritoneo, ai polmoni. Il CP può anche invadere i visceri circostanti. È stato visto che nell'eziologia del tumore rivestono un ruolo significativo le mutazioni nei geni KRAS, CDKN2A, TP53 e SMAD4, la cui caratterizzazione non è comunque utile a livello clinico per lo screening o per la diagnosi della malattia. Le tecniche utili per la diagnosi sono l'ecografia, la tomografia computerizzata con mezzo di contrasto (MDCT), la risonanza magnetica (RMN), integrate con la tomografia a emissione di positroni (PET)/tomografia computerizzata (TAC). Le tecniche diagnostiche invasive sono la colangiopancreatografia endoscopica retrograda (ERCP) e l'ultrasonografia endoscopica. Il CA 19-9 è un sensibile marcatore sierologico tumorale, anche se non specifico. La diagnosi differenziale si pone con numerose malattie, come le pancreatiti acute e croniche, le colangiti, le colecistiti, la colelitiasi, i tumori e le stenosi del dotto biliare, il tumore e le ulcere gastriche. La resezione chirurgica è l'unico trattamento potenzialmente curativo. La maggior parte dei pazienti (80%) viene diagnosticato ad uno stato avanzato, non più resecabile, del tumore. In questi casi, la chemioterapia (gemcitabina) o la radioterapia, da sole o in combinazione, rappresentano un trattamento alternativo, anche se spesso non efficace. La prognosi non è buona (il tasso di sopravvivenza complessivo a 5 anni è del 5%). Anche dopo una resezione completa del tumore il tasso di ricorrenza è elevato. Ai pazienti con una storia familiare di CP si raccomanda di non fumare o di smettere di fumare. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle patologie associate a TP53 (gene TP53)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Carcinoma midollare della tiroide

ORPHA1332

MIM: 155240

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) si sviluppa a partire dalle cellule C della tiroide, che secernono calcitonina (CT). Il CMT rappresenta il 5-10% dei cancro della tiroide, con un'incidenza di 1-2% nelle malattie nodulari della tiroide. La prevalenza nella popolazione generale è stimata in 1/14.300. La diagnosi di solito si effettua in presenza di un nodulo solitario,

associato spesso a metastasi nodali, e viene confermata da un aumento dei valori basali della CT, che rappresenta il marcatore biologico. Il CMT può essere sporadico e, in circa il 30% dei casi, familiare, quando è compreso nella neoplasia endocrina multipla, una malattia a trasmissione dominante dovuta alla mutazione germinale del protooncogene RET. Il marcatore biologico (CT) e genetico (RET) offrono una diagnosi ottimale e garantiscono il trattamento del CMT; il primo permette lo screening e la diagnosi precoce del CMT, attraverso la misurazione costante della CT nelle malattie nodulari della tiroide, per le quali è necessario e appropriato un intervento chirurgico completo. Il secondo permette la diagnosi del CMT familiare e l'individuazione dei pazienti a rischio, nei quali può essere necessario un intervento chirurgico precoce o la profilassi. Il trattamento del CMT si basa su una resezione chirurgica completa: la tiroidectomia in associazione alla dissezione laterocervicale e centrale dei linfonodi. Per i CMT localmente avanzati e metastatizzati, è necessario un intervento chirurgico cervicale completo, in associazione ad altri trattamenti sistemici: dato che la chemioterapia non è molto efficace, in futuro la radioimmunoterapia e la terapia genica diretta contro RET (essenzialmente gli inibitori della tiroxinachinasasi) potrebbero diventare potenziali opzioni terapeutiche valide. La prognosi del CMT dipende soprattutto dallo stadio della malattia e dall'estensione dell'intervento chirurgico iniziale. Il tasso di sopravvivenza a 10 anni è circa dell'80%, in assenza di interventi chirurgici, e raggiunge il 95% quando il marcatore biologico CT si normalizza dopo l'intervento. *Autore: Prof. P. Niccoli-Sire (novembre 2007).*

Laboratori

Diagnosi molecolare del cancro midollare familiare della tiroide (gene RET)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)
Dr. BONOMI Marco, Dr. CORDELLA Daniela, Pr. PERSANI Luca

Diagnosi molecolare del cancro midollare della tiroide, familiare e sporadico

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare del cancro midollare della tiroide (gene RET)

Centro di Riferimento Oncologico, AVIANO (PN)
Dr. QUAIÀ Michele, Dr. VIEL Alessandra

Diagnosi molecolare della predisposizione al cancro midollare della tiroide

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare del cancro midollare della tiroide (gene RET)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA
Pr. CASTELLANO Maurizio, Dr. MORI Luigi, Dr. PANAROTTO Alessandra

Diagnosi molecolare del cancro midollare della tiroide

Istituto Oncologico Veneto IRCCS, PADOVA
Pr. OPOCHER Giuseppe, Dr. SCHIAVI Francesca

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Carcinoma nasofaringeo

ORPHA150

MIM: 161550

Il carcinoma nasofaringeo (NPC) è un tumore che insorge nelle cellule epiteliali che ricoprono la superficie e il pavimento del nasofaringe. L'incidenza annuale è circa 1/100.000 nei Paesi occidentali. I Paesi a elevata incidenza sono la Cina e la Turchia. Sebbene si tratti di un carcinoma raro, è responsabile di circa un terzo delle neoplasie infantili del nasofaringe. Nella classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità vengono riconosciuti 3 sottotipi: 1) carcinoma a cellule squamose, che si manifesta di solito nella popolazione adulta

più anziana; 2) carcinoma non cheratinizzante; 3) carcinoma indifferenziato. Il tumore può estendersi all'interno o all'esterno del nasofaringe verso l'altra parete laterale e/o postero-superiore, alla base del cranio o del palato, nella cavità nasale o nell'orofaringe. In seguito metastatizza in modo caratteristico nei linfonodi cervicali. Per molti pazienti, il primo sintomo è una linfoadenopatia cervicale e la diagnosi si effettua sulla biopsia dei linfonodi. Le proliferazioni più massicce possono produrre ostruzione del naso, emorragia e "voce nasale". I fattori eziologici sono il virus Epstein-Barr (EBV), la suscettibilità genetica e il consumo di cibo contenente potenziali carcinogeni, come le nitrosamine volatili. I metodi di diagnosi comprendono la nasofaringoscopia, per studiare il tumore primitivo, la valutazione clinica della grandezza dei linfonodi cervicali e la biopsia dei linfonodi o del tumore primitivo, seguita da un esame istologico. L'eventuale presenza di altre metastasi può essere confermata dall'esame neurologico dei nervi cranici, dalla tomografia assiale computerizzata (TAC) dalla risonanza magnetica nucleare o dall'esame della testa e del collo, dalla radiografia del torace e dalla scintigrafia ossea. L'analisi del siero permette di individuare l'antigene del capsidico virale e il DNA dell'EBV. Il protocollo di terapia raccomandato consiste in tre sedute di chemioterapia neoadiuvante, d'irradiazione e d'interferone (IFN) beta adiuvante. La comparsa di una linfoadenopatia cervicale indica che il tumore si è diffuso oltre la sua sede primitiva. Tuttavia, durante l'infanzia, la presenza di metastasi nei linfonodi cervicali al momento della diagnosi non influenza negativamente la prognosi. I fattori che si associano ad una prognosi negativa sono il coinvolgimento della base del cranio, l'estensione del tumore primitivo e il coinvolgimento dei nervi cranici. *Autore: Dott. B. Brennan (luglio 2006)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Carcinoma papillare ereditario delle cellule renali

ORPHA47044

MIM: 605074

Il carcinoma papillare ereditario delle cellule renali (CCRPE) è una sindrome da tumore renale familiare, caratterizzata dalla predisposizione allo sviluppo bilaterale e multifocale di carcinomi papillari renali di tipo 1. L'incidenza annuale mondiale dei carcinomi delle cellule renali (CCR) è stimata in circa 1/50.000. L'incidenza annuale delle sindromi con CCR è inferiore a 1/1.500.000 e i carcinomi papillari rappresentano il 10-15% dei CCR. Il CCRPE viene trasmesso come carattere autosomico dominante a penetranza ridotta. La sindrome si associa a mutazioni germinali del protooncogene MET (7q31), che codifica per il recettore tirosin-chinasi responsivo ad un fattore di crescita dell'epatocita. La tumorigenesi nei pazienti affetti da CCRPE si associa frequentemente alla duplicazione non casuale del cromosoma 7, che contiene l'allele MET mutato, ma sono stati osservati anche altri sbilanciamenti cromosomici nelle famiglie affette da tumori di tipo CCRPE. La diagnosi si basa sulla storia familiare e sulla presenza di carcinomi papillari delle cellule renali e viene confermata dall'individuazione di una mutazione germinale nel gene MET. La presa in carico prevede controlli regolari per permettere una diagnosi precoce dei carcinomi. Le opzioni terapeutiche dipendono dallo stadio del tumore al momento della diagnosi. Nonostante il tasso di sopravvivenza a 5 anni dei pazienti affetti da CCR sia migliorato negli ultimi anni, la prognosi non è buona nei casi in cui la malattia si trovi in uno stadio avanzato. Nel 2006, il sorafenib, un inibitore proteinchinasi, ha ottenuto dall'Unione Europea l'autorizzazione alla commercializzazione come trattamento di seconda scelta per il carcinoma delle cellule renali in stadio avanzato e può essere utilizzato per il trattamento del CCRPE. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Vedere: Carcinoma familiare delle cellule renali

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Carcinoma papillare o follicolare della tiroide

ORPHA146

MIM: 188470

Il carcinoma papillare o follicolare della tiroide (PTC) fa parte dei tumori bene differenziati della tiroide. È il tumore della tiroide più comune e quello meglio curabile. L'incidenza annuale della PTC nelle diverse parti del mondo è 0,5-10/100.000. Dal punto di vista clinico, la PTC si presenta come un nodulo tiroideo asintomatico, di solito singolo, fisso, liberamente mobile durante la deglutizione e non è distinguibile da un nodulo benigno. Deve essere sospettata la malignità quando il nodulo viene osservato nei bambini o negli adolescenti o nei pazienti oltre i 60 anni e quando è presente nell'anamnesi un aumento progressivo delle dimensioni della lesione. La raucedine, la disfagia, la tosse e la dispnea sono segni evocatori negli stadi avanzati della malattia. Dal punto di vista istologico, il PTC è un tumore non capsulato con strutture papillari e follicolari. È caratterizzato dalla modificazione del nucleo delle cellule: sovrapposizione nucleare, nuclei di grandi dimensioni, aspetto "a vetro smerigliato", solchi nucleari longitudinali e invaginazioni del citoplasma all'interno dei nuclei. Il tumore si diffonde attraverso i vasi linfatici all'interno della tiroide, verso i linfonodi regionali e, meno frequentemente, verso i polmoni. Alcuni oncogeni sono chiaramente coinvolti nei papillari, sia in assenza che in presenza di pregressa esposizione alle radiazioni (incidente di Chernobyl o irradiazione esterna). I riarrangiamenti più comuni riguardano il gene RET, le mutazioni di RAS e RAF. Il trattamento comprende la chirurgia, la terapia con iodio 131, la radioterapia e l'apporto di tiroxina. È necessario programmare un follow-up dopo l'avvio della terapia. *Autore: Prof. M.J. Schlumberger (marzo 2004)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Cardioencefalomiopia fatale infantile da deficit di citocromo C ossidasi

Vedere: Deficit infantile fatale di citocromo C ossidasi

Cardiomiopia amiloide familiare da transtiretina

ORPHA85451

MIM: 105210

La cardiomiopia amiloide familiare legata alla transtiretina (TTR) è un'amiloidosi sistemica legata alla TTR (ATTR), caratterizzata dal coinvolgimento cardiaco secondario all'infiltrazione di una proteina amiloide anomala nel miocardio. La prevalenza non è nota. I pazienti presentano nell'età adulta (di solito dopo i 30 anni) una cardiomiopia costrittiva (con cardiomiopia e eventuali bradi-tachiaritmie di grado variabile). La cardiomiopia ATTR si associa spesso alla polineuropatia autonoma/sensoriale (polineuropatia amiloide familiare; si veda questo termine), anche se in alcuni casi l'espressione fenotipica della ATTR può essere esclusivamente cardiaca. L'ATTR è trasmessa come carattere autosomico dominante e al momento sono state descritte più di 80 mutazioni patogenetiche nel gene TTR (18q12.1). Il fenotipo della ATTR varia in base alla mutazione della TTR, all'area geografica e al tipo di aggregazione (endemica/non endemica). Le diverse mutazioni specifiche del gene TTR si associano a un coinvolgimento prevalentemente cardiaco. Tra esse, la mutazione V122I è particolarmente comune negli afro-americani (il 3,5% della popolazione) e la mutazione L111M, descritta per la prima volta in una famiglia danese, si associa a un coinvolgimento esclusivamente cardiaco. Il gold standard per la diagnosi dell'amiloidosi è l'analisi istologica e la colorazione rosso Congo delle biopsie. L'individuazione delle mutazioni di TTR permette di confermare la diagnosi. Il sospetto diagnostico dell'amiloidosi può essere ottenuto con elevata attendibilità analizzando le caratteristiche ecocardiografiche, e può es-

sere confermato dall'imaging mediante risonanza magnetica con rinforzo tardivo (late enhancement). L'anamnesi familiare positiva per la cardiomiopia e/o la neuropatia può suggerire la diagnosi della malattia. La diagnosi differenziale si pone con altri tipi di amiloidosi cardiaca, come l'amiloidosi AL (si veda questo termine). La cardiomiopia ipertrofica (si veda questo termine) deve essere inserita nella diagnosi differenziale. Dato che la proteina anomala responsabile della ATTR è quasi esclusivamente prodotta dal fegato, l'unico trattamento comprovato è il trapianto ortotopico di fegato (OLT), che offre una terapia genica chirurgica nei pazienti affetti dalla cardiomiopia amiloide. Può essere preso in considerazione il trapianto combinato cuore-fegato. Nei pazienti con sintomi cardiaci, la sopravvivenza fino ai 5 anni viene raggiunta in meno del 50% dei casi. Gli episodi più gravi riguardano l'insufficienza cardiaca progressiva e la morte improvvisa da aritmia. *Autori: Dott. C. Rapezzi e Dott. C.C. Quarta (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cardiomiopia - anomalie renali

ORPHA90022

Questa malattia è caratterizzata da cardiomiopia ipertrofica e malformazioni variabili delle vie urogenitali. È stata descritta in 2 fratelli maschi nati da genitori non consanguinei. Uno dei 2 fratelli presentava anche disgenesia del corpo calloso. Il modello di trasmissione non è noto, anche se potrebbe essere legato all'X o autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cardiomiopia aritmogena del ventricolo destro

Vedere: Displasia aritmogena del ventricolo destro

Cardiomiopia - cataratta - anomalie spondilopelviche

ORPHA1345

Una rara associazione tra anomalie è stata osservata in un'unica famiglia, nella quale i pazienti, su 2 generazioni, erano affetti da cardiomiopia dilatativa, cataratta precoce e patologia articolare. La cardiomiopia, caratterizzata istologicamente post-mortem, era caratterizzata da depositi basofili, PAS-positivi, granulo-filamentosi nel miocardio. La malattia articolare comprendeva la degenerazione delle articolazioni dell'anca, la presenza di dischi intervertebrali irregolari e la platispondilia. La cataratta può essere il primo sintomo della triade nei giovani adulti. I genitori erano consanguinei, in accordo con una trasmissione autosomica recessiva ad espressività e penetranza variabili. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cardiomiopia cirrotica

ORPHA5777

Il termine cardiomiopia cirrotica identifica un gruppo di anomalie strutturali e funzionali del cuore, che si manifestano in pazienti affetti da cirrosi, compresa la disfunzione sistolica e diastolica, le anomalie elettrofisiologiche e le modificazioni strutturali macroscopiche e microscopiche. La prevalenza al momento non è nota, dato che questo patologia è di solito latente e si manifesta quando il paziente è sottoposto agli stress, come l'esercizio fisico, le terapie farmacologiche, le emorragie e gli interventi chirurgici. I principali sintomi clinici della cardiomiopia cirrotica sono l'aumento dell'efflusso cardiaco di base, la riduzione della forza di contrazione sistolica o il rilascio diastolico in risposta allo stress fisiologico, farmacologico e chirurgico, e le anomalie della conduzione elettrica

(allungamento dell'intervallo QT). Nella maggior parte dei casi, la disfunzione diastolica precede la disfunzione sistolica, che tende a manifestarsi solo in condizioni di stress. La cardiomiopatia cirrotica ad evoluzione nella insufficienza cardiaca conclamata è, di solito, rara. Gli stress significativi sul sistema cardiovascolare, come il trapianto di fegato, le infezioni e l'inserimento di shunts porto-sistemici intraepatici transgiugulari (TIPS) possono far concludere una cardiomiopatia cirrotica e, pertanto, convertire una insufficienza cardiaca latente in una forma conclamata. La cardiomiopatia cirrotica può anche contribuire alla patogenesi della sindrome epato-renale. Si conoscono vari meccanismi patogenetici della cardiomiopatia cirrotica, comprese le anomalie biofisiche della membrana, le alterazioni della trasduzione del segnale del recettore beta-adrenergico, l'aumento dell'attività delle vie molecolari inotropo-negative mediate da cGMP. La diagnosi di questa cardiomiopatia e la diagnosi differenziale richiedono una accurata raccolta della storia clinica del paziente, l'eventuale riscontro di un eccessivo consumo di alcol, la ricerca dei segni clinici di ipertensione, come le modificazioni vascolari della retina, e alcuni test diagnostici come l'elettrocardiogramma da sforzo, la scansione cardiaca nucleare e l'angiografia coronarica. Il trattamento si basa su interventi empirici, non specifici e di supporto. La prognosi è poco definita. L'evoluzione della cardiomiopatia cirrotica correla, di solito, con il grado di insufficienza epatica. È possibile la regressione del quadro clinico (sia con la terapia farmacologica che dopo trapianto di fegato), ma sono necessari ulteriori studi. *Autori: Dott. S.K. Baik, Dott. T.R. Fouad e Dott. S.S. Lee (marzo 2007)*. Tratto da Cirrhotic cardiomyopathy. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:15.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cardiomiopatia con miopatia da deficit di COX

Vedere: Cardiomiopatia - ipotonia, da deficit di citocromo C ossidasi

Cardiomiopatia da ATTR

Vedere: Cardiomiopatia amiloide familiare da transtiretina

Cardiomiopatia da rigonfiamento

Vedere: Cardiomiopatia di Tako-Tsubo

Cardiomiopatia dilatativa con atassia

ORPHA66634

MIM: 610198

La cardiomiopatia dilatativa con atassia (CMDA) è caratterizzata da cardiomiopatia dilatativa grave ad esordio precoce (CMD, prima dei 3 anni), associata a difetti di conduzione (sindrome del QT lungo), atassia cerebellare non progressiva, disgenesia testicolare e aciduria 3-metilglutamica. Finora tutti i casi di CMDA noti appartengono alla popolazione degli hutteriti dariusleut, una popolazione endogamica che vive nella regione delle Grandi Pianure del Canada e degli Stati Uniti. Sono comuni il ritardo della crescita prenatale e postnatale, il ritardo motorio (dovuto all'atassia cerebellare) e le anomalie genitali nei maschi (che variano dal criptorchidismo all'ipospadia perineale grave). Altre caratteristiche sono l'atrofia ottica, il lieve aumento degli enzimi epatici responsabili di steatosi epatica microvescicolare, l'anemia microcitica normocromica e il deficit cognitivo di grado variabile. La CMDA è una malattia autosomica recessiva dovuta a mutazioni del gene DNAJC19 (che codifica per la proteina mitocondriale DNAJC19 localizzata nei miociti cardiaci). La CMDA condivide alcuni segni clinici con la sindrome di Barth, legata all'X, e con le acidurie 3-metilglutamiche (di tipo 1, 3 e 4; si vedano questi termini). In uno studio clinico su 18 pazienti con CMDA, più del 70% di essi è deceduto per una progressiva insufficienza cardiaca o un improvviso arresto cardiaco. In alcuni

pazienti, la terapia medica ha consentito di ottenere miglioramenti o addirittura la completa guarigione. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cardiomiopatia dilatativa familiare

ORPHA154

MIM: 102540

La cardiomiopatia dilatativa familiare (DCM) è una malattia del muscolo cardiaco, caratterizzata dalla dilatazione ventricolare e dalla funzione sistolica ridotta. I pazienti presentano insufficienza cardiaca, aritmie e aumento del rischio di morte improvvisa. La prevalenza della DCM è 1/2.500, con un'incidenza di 7/100.000 casi l'anno (ma, probabilmente, è sottodiagnosticata). In molti casi, la malattia è ereditaria e viene, perciò, definita DCM familiare (FDC). La FDC corrisponde al 20-48% dei casi di DCM ed è causata soprattutto da mutazioni nei geni FDC, che codificano per le proteine del citoscheletro e del sarcomero delle cellule muscolari cardiache. L'anamnesi familiare è importante per identificare le famiglie con FDC. Sono stati pubblicati criteri per la diagnosi di queste famiglie e la loro utilizzazione nella pratica clinica sta diventando sempre più frequente. Negli ultimi anni si stanno sviluppando test genetici per la valutazione delle famiglie con FDC e saranno utilizzati sempre di più nella pratica clinica. Lo screening delle famiglie attraverso lo studio dell'albero genealogico e/o i test genetici rendono possibile l'identificazione dei pazienti in fase precoce o in fase presintomatica. In questo modo, è possibile promuovere un cambiamento dello stile di vita e iniziare una terapia farmacologica precoce, così da influenzare, probabilmente, il decorso della malattia. La consulenza genetica è importante per identificare altri soggetti asintomatici nella famiglia, che sono a rischio di sviluppare la sintomatologia, così da poterli sottoporre a controlli regolari. Il trattamento della FDC è finalizzato al controllo della progressione dell'insufficienza cardiaca e delle aritmie ed è basato sull'uso delle linee guida correnti per il trattamento della DCM. Il trattamento prevede misure generiche (assunzione controllata di sale e liquidi, trattamento dell'ipertensione, limitazione dell'apporto di alcol, controllo del peso corporeo, moderato esercizio fisico) e la terapia farmacologica. Si sta allargando l'uso della resincronizzazione cardiaca, dei defibrillatori cardiovertori impiantabili e dei dispositivi di assistenza della funzionalità del ventricolo sinistro. I pazienti con grave insufficienza cardiaca, grave riduzione della capacità funzionale e ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra hanno basse possibilità di sopravvivenza e possono necessitare del trapianto cardiaco. *Autori: Dott. M.R.G. Taylor, Dott. E. Carniel e Prof. L. Mestroni (luglio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare di cardiomiopatia dilatativa con difetto di conduzione (gene LMNA)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. ARBUSTINI Eloisa

Diagnosi molecolare della cardiomiopatia dilatativa X-linked (distrofina)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della cardiomiopatia dilatativa con difetto di conduzione

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Associazioni

GECA - Associazione Giovani e Cuore Aritmico - ONLUS

Cardiomiopatia dilatativa grave con o senza miopatia

Vedere: Cardiomiopatia dilatativa grave da mutazione di lamina A/C

Cardiomiopatia dilatativa grave da mutazione di lamina A/C

ORPHA83618

MIM: 115200

La cardiomiopatia dilatativa grave con aritmie o arresto cardiaco, talvolta associata a miopatia del quadricipite, è stata descritta in 11 persone di una famiglia. La prognosi dipende dal danno cardiaco (fibrillazione atriale, aritmie ventricolari, blocco di branca o AV e cardiomiopatia dilatativa), che si manifesta dopo i 30 anni ed è preceduto da sintomi neurologici. La trasmissione è autosomica dominante. Probabilmente, la malattia è causata dalle mutazioni nel gene che codifica per la lamina A/C. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cardiomiopatia dilatativa - ipogonadismo ipergonadotropo

ORPHA2229

MIM: 212112

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra cardiomiopatia dilatativa e ipogonadismo ipergonadotropo (DCM-HH). La prevalenza non è nota, ma al momento sono stati descritti meno di 20 casi. Altri segni occasionali sono l'allargamento della sella nasale, la blefaroptosi, il deficit cognitivo lieve, la presenza di anomalie scheletriche minori, i difetti del metabolismo, l'emiagenesia della tiroide, il collagenoma e il diabete mellito. La trasmissione sembra essere autosomica recessiva. Le mutazioni del gene LMNA sono state recentemente identificate in 2 sorelle che presentavano un fenotipo clinico sovrapponibile (insufficienza ovarica e cardiomiopatia dilatativa progressiva) associato ad altri segni clinici, compresi il torace stretto, le spalle cadenti, l'aspetto vecchieggiante delle mani e dei piedi e i dismorfismi facciali (naso a becco e retrognazia grave). *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cardiomiopatia di Tako-Tsubo

ORPHA66529

La cardiomiopatia di Tako-Tsubo (CT) è una sindrome cardiaca acuta, identificata di recente, che simula l'infarto miocardico. È caratterizzata da sintomi toracici ischemici, tratto ST elevato all'elettrocardiogramma e elevazione (medio-alta) degli enzimi cardiaci e dei biomarcatori. La sindrome è stata riconosciuta inizialmente nella popolazione giapponese ed è stata recentemente descritta negli Stati Uniti e in Europa. Si presenta di solito nelle donne in menopausa, di 55-75 anni, ed ha un'incidenza nella popolazione generale di 1/36.000. I pazienti presentano in genere dolori toracici simil-ischemici o dispnea, tratto ST elevato e intervallo QT allungato all'elettrocardiogramma, un aumento lieve-moderato degli enzimi cardiaci e dei biomarcatori e un rigonfiamento transitorio "a pallone" dell'apice del ventricolo sinistro e della porzione media del ventricolo. A differenza delle sindromi arteriose coronariche acute (ACS), i pazienti affetti da CT non presentano malattie arteriose coronariche non ostruttive o non vengono riconosciuti con l'angiografia. Le complicazioni più comuni sono lo shock cardiogeno e l'occlusione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, l'ictus e la formazione di un trombo atipico. Sebbene la causa esatta non sia nota, la sindrome si aggrava di solito con lo stress fisico ed emotivo secondario a malattie non cardiache e ad interventi chirurgici. La diagnosi viene effettuata con l'arteriografia coronarica, la ventricolografia sinistra e l'ecocardiografia. La diagnosi differenziale si pone con le ACS e altri tipi di disfunzione ventricolare transitoria. I pazienti devono essere monitorati e ospedalizzati, se presentano aritmie ventricolari, insufficienza cardiaca e

complicazioni meccaniche. La presa in carico consiste in una terapia sintomatica e di supporto, che deve basarsi sulla somministrazione di farmaci beta-bloccanti, inibitori dell'enzima angiotensina-convertasi, aspirina e diuretici. Se vengono instaurate misure adeguate nella fase acuta della malattia, in poche settimane è possibile ottenere un recupero completo. Anche se l'evoluzione di regola non causa problemi, può occasionalmente essere complicata dalla rottura del ventricolo sinistro, che è causa di morte improvvisa. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cardiomiopatia - intolleranza all'esercizio da deficit cardiaco e muscolare di glicogeno

ORPHA137625

MIM: 611556

Questa sindrome è caratterizzata da deficit di glicogeno a livello del cuore e dei muscoli. È stata descritta in 2 fratelli e la loro sorella. Il fratello più grande è deceduto all'età di 10,5 anni per un improvviso arresto cardiaco; il fratello minore presentava cardiomiopatia ipertrofica, anomalie della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa sotto sforzo e affaticamento muscolare. La sorella era asintomatica, ma la biopsia muscolare ha identificato un deficit di glicogeno. La sindrome è dovuta alle mutazioni omozigoti missenso del gene che codifica per la sintesi del glicogeno muscolare. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIG - Associazione Italiana Glicogenosi - ONLUS

Cardiomiopatia ipertrofica familiare isolata

ORPHA155

MIM: 102540

La cardiomiopatia ipertrofica familiare isolata è una malattia del miocardio, caratterizzata da ipertrofia asimmetrica del ventricolo sinistro, soprattutto a livello del setto interventricolare. La prevalenza è 1/500. I sintomi comprendono dispnea, sincope, collasso, palpitazioni e dolore toracico e sono spesso scatenati dall'esercizio fisico. Spesso l'evoluzione non mostra altre complicanze, anche se qualche volta sfocia nell'esito più temuto, cioè la morte improvvisa, di solito correlata a tachiaritmia ventricolare. In almeno il 60% dei casi la malattia è ereditaria, a trasmissione autosomica dominante, a penetranza e espressività variabili. Sono stati implicati nell'eziologia della malattia molti geni che codificano per le proteine del sarcomero (catena pesante della beta-miosina, catena leggera della miosina; troponine T e I, proteina C cardiaca, alfa-tropomiosina, actina cardiaca, titina). La presa in carico comprende l'uso di farmaci beta-bloccanti o calcio-antagonisti e, occasionalmente, intervento chirurgico (miectomia ventricolare). Le alternative terapeutiche più recenti comprendono la stimolazione cardiaca (pacemaker) e l'ablazione settale. Per prevenire la morte improvvisa, si utilizzano in particolare

i defibrillatori impiantabili. In tutti i casi si raccomanda di limitare l'attività fisica. *Autore: Dott. P. Charron (gennaio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della cardiomiopatia ipertrofica familiare (geni MYH7, MYBPC3, TNNT2, TPM1, TNNI3, ACTC)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della cardiomiopatia ipertrofica familiare (geni MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, AGAL, ACTC)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA

Pr. ARBUSTINI Eloisa

Diagnosi molecolare della cardiomiopatia ipertrofica familiare (geni MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, MYL2, MYL3, ACTC, TPM1, GLA, LAMP2, PRKAG2)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi molecolare della cardiomiopatia ipertrofica familiare

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Pr. ZACHELLO Franco

Associazioni

GECA - Associazione Giovani e Cuore Aritmico - ONLUS

Cardiomiopatia ipertrofico-ostruttiva familiare isolata

Vedere: Cardiomiopatia ipertrofica familiare isolata

Cardiomiopatia ipertrofico-ostruttiva idiopatica o familiare

Vedere: Cardiomiopatia ipertrofica familiare isolata

Cardiomiopatia ipertrofico-ostruttiva primitiva

Vedere: Cardiomiopatia ipertrofica familiare isolata

Cardiomiopatia - ipotonia - acidosi lattica

ORPHA91130

MIM: 610773

Questa sindrome è caratterizzata da cardiomiopatia ipertrofica, ipotonia muscolare e dalla presenza dell'acidosi lattica alla nascita. È stata descritta in 2 sorelle (entrambe sono decedute nel primo anno di vita), appartenenti a una famiglia turca non consanguinea. La sindrome è dovuta ad una mutazione puntiforme omozigote nell'esone 3A del gene SLC25A3 che codifica per un trasportatore della membrana mitocondriale. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali

Cardiomiopatia - ipotonia, da deficit di citocromo C ossidasi

ORPHA70474

MIM: 220110

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali

Cardiomiopatia istiocitoide

ORPHA137675

MIM: 212080

La cardiomiopatia istiocitoide è una patologia aritmogena caratterizzata da cardiomegalia, aritmie cardiache gravi o morte improvvisa, e presenza di cellule simili agli istiociti nella compagine del miocardio. La prevalenza non è nota ma, ad oggi, sono stati descritti meno di 100 pazienti. Nella maggior parte dei casi si tratta di bambini di età inferiore ai 2 anni, con un rapporto femmine/maschi di 3:1. Clinicamente la malattia può manifestarsi con diversi tipi di aritmia cronica (fibrillazione atriale e ventricolare, tachicardia ventricolare e sopraventricolare e sindrome di Wolff-Parkinson-White; vedi questo termine) anche se la morte improvvisa, dovuta ad arresto cardiaco, è un evento comune al momento della prima diagnosi. Sono state descritte associazioni con altri difetti cardiaci (difetti del setto interatriale e interventricolare, sindrome del cuore sinistro ipoplasico e fibroelastosi endocardica; si vedano questi termini) e con anomalie extracardiache (ipotonia, sindrome MIDAS, anomalia di Peter e glaucoma congenito; si vedano questi termini). Generalmente si ipotizzava che la cardiopatia istiocitoide fosse causata da un anomalo sviluppo del sistema di conduzione. È stata tuttavia identificata una mutazione nel DNA mitocondriale del gene che codifica per il citocromo b (MT-CYB). Nei casi familiari (5% dei pazienti descritti), l'eredità appare autosomica recessiva anche se una trasmissione legata all'X è stata suggerita nei pazienti con l'associazione tra cardiomiopatia istiocitoide e sindrome MIDAS (condizione dominante legata all'X causata da mutazioni nel gene HCCS localizzato in Xp22). I reperti istologici sono patognomonici della condizione con noduli giallo-rossicci nel miocardio e, in alcuni casi, nelle aree del subendocardio e del subepicardio. I noduli sono composti da nidi di cellule schiumose simil-istiocitarie con citoplasma granulare contenente gocce lipidiche e numerosi mitocondri atipici. Questi miociti anomali si trovano principalmente nei ventricoli anche se è stato descritto un interessamento valvolare. Dato che spesso la morte improvvisa neonatale è il sintomo d'esordio, la sindrome da morte improvvisa neonatale (SIDS) è spesso la diagnosi iniziale in questi casi, ma può essere esclusa con l'analisi istologica del tessuto miocardico. Le opzioni terapeutiche per i pazienti che presentano un quadro aritmico sono la rimozione chirurgica delle lesioni nodulari, la mappatura elettrofisiologica e l'ablazione con radiofrequenza delle aritmie. Gli antiaritmici sono comunemente inefficaci anche se un paziente ha mostrato una buona risposta al trattamento con amiodarone. La prognosi è generalmente infausta e la malattia è di solito fatale. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cardiomiopia oncocitica

Vedere: Cardiomiopia istiocitoida

Cardiomiopia xantomatosa infantile

Vedere: Cardiomiopia istiocitoida

Cardiopia amiloide da transtiretina

Vedere: Cardiomiopia amiloide familiare da transtiretina

Cardiopia amiloide da TTR

Vedere: Cardiomiopia amiloide familiare da transtiretina

Cardiopia congenita - arti corti

ORPHA1354

MIM: 212135

La cardiopia con arti corti è un'associazione tra un difetto congenito del cuore e una displasia scheletrica (schisi corale dei corpi vertebrali e arti corti). Sono stati descritti solo 2 fratelli maschi, figli di cugini di primo grado, originari del Kuwait. I segni clinici e radiologici hanno suggerito l'esistenza di una sindrome cardio-scheletrica nosologicamente distinta. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cardiopatie troncoconali

ORPHA2445

MIM: 217095

Le cardiopatie troncoconali consistono in difetti del tratto di efflusso del cuore, come la tetralogia di Fallot, l'atresia polmonare, il ventricolo destro a doppia uscita, il tronco arterioso comune e le anomalie dell'arco aortico. Complessivamente, queste malformazioni riguardano da un terzo a un quarto di tutte le cardiopatie congenite non sindromiche. Le microdelezioni della regione 22q11.2 sono presenti nel 30% dei difetti troncoconali isolati e devono essere ricercate, in quanto possono associarsi a lieve ritardo mentale (si evidenziano con le tecniche di ibridazione fluorescente in situ, ossia con la FISH). Queste microdelezioni sono presenti in oltre il 90% dei bambini con difetti cardiaci troncoconali associati a dismorfismi e/o aplasia del timo, che rientrano nello spettro fenotipico della sindrome di DiGeorge o sindrome velo-cardio-facciale (si veda questo termine). Le indagini sulle famiglie dei bambini con difetti cardiaci hanno dimostrato che le cardiopatie troncoconali hanno un rischio di ricorrenza più elevato, rispetto agli altri difetti cardiaci, ed è stata suggerita una trasmissione mendeliana. Le mutazioni nel gene CFC1 sono patogeneticamente correlate con la trasposizione delle grandi arterie e con il ventricolo destro a doppia uscita. Sono state identificate altre mutazioni, ma non esiste una chiara correlazione tra questi polimorfismi e specifiche cardiopatie. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Carnosinemia

ORPHA1361

MIM: 212200

La carnosinemia è una malattia ereditaria molto rara, caratterizzata da deficit di carnosinasi sierica. Il gene-malattia non è stato ancora identificato, ma è stata ipotizzata una trasmis-

sione autosomica recessiva. Sono stati osservati circa 30 casi in tutto il mondo. La maggior parte di essi presenta deficit cognitivo di grado variabile; alcuni mostrano convulsioni e uno di essi miopia congenita. Pochi pazienti sono asintomatici. La diagnosi si basa sull'analisi degli aminoacidi sierici e/o urinari, dopo esclusione della carne dalla dieta, e sui test enzimatici. La diagnosi differenziale si pone con il deficit di acido gamma-amino butirrico transaminasi (GABA). Non è disponibile alcuna cura e non è ancora chiaro se, di fatto, sia necessario un trattamento. *Autore: Prof. J. Jaeken (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della carnosinemia

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica della carnosinemia

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica della carnosinemia

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Cataratta - alopecia - sclerodattilia

ORPHA1366

MIM: 212360

Questa sindrome è una displasia ectodermica, caratterizzata da cataratta congenita bilaterale, alopecia congenita totale e alterazioni cutanee, che comprendono sclerodattilia, ipercheratosi, contratture e la formazione di pseudo-ainhum. È stata descritta in 5 fratelli (3 sorelle e 2 fratelli) nati da genitori non consanguinei originari di Rodrigues, un'isola dell'Oceano Indiano. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Cataratta - atassia - sordità

ORPHA1368

MIM: 212710

Questa sindrome è caratterizzata da deficit cognitivo di grado lieve, cataratta congenita, ipoacusia neurosensoriale progressiva e atassia. È stata descritta in 2 sorelle. Si trasmette come carattere autosomico recessivo. Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Cataratta - cardiomiopia

ORPHA1369

MIM: 212350

La cataratta - cardiomiopia (sindrome di Sengers) è caratterizzata da cataratta congenita, cardiomiopia ipertrofica, miopia mitocondriale e acidosi lattica. Dal 1975 sono stati descritti circa 30 bambini affetti in 15 fraterie dei Paesi Bassi,

Svizzera, Canada e Islanda. Il quadro clinico è dominato dalla cardiomiopatia ipertrofica. Quando i pazienti si sottopongono a esercizio prolungato sottomassimale sviluppano acidemia lattica. Dal punto di vista istologico sono presenti anomalie mitocondriali e accumulo di lipidi e glicogeno nel muscolo cardiaco e scheletrico. Nelle prime settimane di vita si manifesta cataratta completa bilaterale, rapidamente progressiva, che necessita della correzione chirurgica; successivamente i pazienti sviluppano nistagmo e strabismo. Di solito hanno un quoziente intellettivo normale. La cardiomiopatia è progressiva e può causare morte prematura nel periodo neonatale o nella prima giovinezza. Il paziente vivente più anziano ha 37 anni. Spesso viene segnalato facile affaticamento; per questo si raccomanda ai pazienti di evitare gli sforzi. L'ipotonia muscolare e il ritardo dello sviluppo motorio sono importanti. Si manifesta acidosi lattica marcata dopo esercizi muscolari anche lievi. L'evidenza del coinvolgimento dei radicali liberi dell'ossigeno nell'eziologia della cardiomiopatia con cataratta è stata osservata per la prima volta nel 1997. È stato evidenziato un deficit del complesso I associato ad un eccesso di radicali ossidrilici e alla perossidazione lipidica. La sindrome di Sengers è considerata recessiva perché sono state osservate fratrie con più soggetti affetti, nati da genitori consanguinei. Anche se le caratteristiche cliniche della sindrome di Sengers suggeriscono una malattia mitocondriale, non sono state osservate alterazioni agli esami biochimici mitocondriali routinari, in particolare alla misurazione dell'ossidazione del piruvato e ai dosaggi degli enzimi. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali

Cataratta congenita - ittiosi

ORPHA1376

MIM: 212400

Questa sindrome è caratterizzata da cataratta congenita associata ad ittiosi. È stata descritta in meno di 10 pazienti appartenenti a 2 famiglie non consanguinee. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Cataratta - frenuli orali - ritardo della crescita

ORPHA1373

MIM: 115645

Questa sindrome è caratterizzata da cataratta e bassa statura, in associazione a varie anomalie, compresi i frenuli orali aberranti, la facies caratteristica (orecchie angolate posteriormente, rime palpebrali oblique verso l'alto e l'esterno, naso piccolo, ptosi, epicanto), gli emangiomi cavernosi e le ernie. È stata descritta in una donna e nei suoi 2 figli. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cataratta - glaucoma

ORPHA162

MIM: 602669

Questa sindrome è caratterizzata da cataratta congenita totale bilaterale, con comparsa secondaria di glaucoma a un'età variabile, dai 10 ai 40 anni. Questa sindrome molto rara è stata osservata solo in 3 famiglie, in una delle quali alcune dozzine di individui ne erano affetti su 8 generazioni. La patologia è tramesa come carattere autosomico dominante ed è causata dalla disfunzione del gene PITX3 (localizzato in 10q25). Questo gene codifica per un fattore di trascrizione responsabile dello sviluppo del cristallino e del segmento anteriore dell'occhio. La cataratta può essere trattata con la chirurgia classica. È consigliabile un monitoraggio annuale del tono oculare; l'ipertonia, se presente, viene curata nel modo usuale. La prognosi è buona se la malattia è curata correttamente, ma può indurre la cecità se la diagnosi è tardiva. *Autore: Dott. P. Bitoun (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cataratta - iperferritinemia

ORPHA163

MIM: 600886

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome cataratta-iperferritinemia

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA
 Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare della sindrome cataratta-iperferritinemia (gene IRE L-Ferritina)

Consortio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA
 Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare della cataratta-iperferritinemia (gene FTL)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
 Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare della sindrome cataratta-iperferritinemia (gene FTL)

IRCCS Istituto Dermatologico San Gallicano, ROMA
 Dr. AURIZI Caterina, Dr. BIOLCATI Gianfranco

Diagnosi molecolare della cataratta-iperferritinemia (gene FTL)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
 Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Cataratta - ipertricosi - ritardo mentale

ORPHA1375

MIM: 211770

Questa sindrome è caratterizzata da cataratta congenita, ipertricosi generalizzata e ritardo mentale. È stata descritta in

2 fratelli egiziani nati da genitori consanguinei. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Cataratta - microcefalia - artrogriposi - cifosi

Vedere: Sindrome CAMFAK

Cataratta - microcefalia - difetto di crescita - cifoscoliosi

Vedere: Sindrome CAMFAK

Cataratta - microftalmia - radiculomegalia - difetto del setto cardiaco

Vedere: Sindrome oculo-facio-cardio-dentale

Cataratta - nefropatia - encefalopatia

ORPHA1380

MIM: 218900

La sindrome cataratta - nefropatia - encefalopatia o sindrome di Crome è caratterizzata dall'associazione tra cataratta congenita, crisi epilettiche, ritardo di sviluppo, bassa statura e morte nella prima infanzia (4-8 mesi). È stata descritta in 2 bambine nate da genitori cugini di primo grado. L'esame autotopico ha evidenziato necrosi tubulare renale e encefalopatia. Queste malattie possono essere compatibili con la sindrome di Marinesco-Sjögren o la sindrome di Lowe, ma nessuna si adatta completamente alla descrizione: la sindrome di Lowe è recessiva legata all'X; la sindrome di Marinesco-Sjögren è autosomica recessiva, ma non è stata descritta tubulopatia renale e le attese di vita dei pazienti sono più lunghe. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cataratta - ritardo mentale - atresia anale - uropatia

ORPHA1381

Questa sindrome è caratterizzata da cataratta congenita associata a strabismo, ritardo mentale, anomalie delle vie genito-urinarie (fistole rettovescicali, micropene, criptorchidismo e ipospadia), ano imperforato e altre anomalie. È stata descritta in 3 fratelli nati da genitori non consanguinei. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. I pazienti sono stati corretti chirurgicamente per l'ano imperforato e la cataratta. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cataratta - ritardo mentale - ipogonadismo

ORPHA1387

MIM: 212720

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra ritardo mentale, cataratta congenita e ipogonadismo ipogonadotropo. Sono stati descritti meno di 20 casi. Oltre ai tre segni caratteristici della sindrome, in alcuni pazienti sono stati riportati bassa statura, piccole anomalie delle dita, microcefalia, cardiomiopatia, insufficienza cardiaca e lievi dismorfismi facciali (micrognatia, ipoplasia mascellare, bassa attaccatura dei capelli sulla nuca e ampi padiglioni auricolari). La trasmissione è autosomica recessiva e in alcuni pazienti sono state identificate mutazioni nel gene RAB3GAP2. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

CATCH 22

Vedere: Monosomia 22q11

CAVC

Vedere: Canale atrioventricolare completo

Cavernoma cerebrale

ORPHA164

I cavernomi cerebrali, noti anche come angiomi cavernosi, angioma cavernosum o emangiomi cavernosi, sono malformazioni vascolari del cervello, che colpiscono circa una persona ogni 1.000. In molti casi, la lesione è asintomatica. Quando i sintomi sono presenti, consistono in convulsioni e/o emorragie cerebrali. Di solito, l'età d'esordio oscilla tra i 20 e i 30 anni, ma i sintomi clinici possono comparire a ogni età. La diagnosi viene posta con la risonanza magnetica cerebrale (RMI). Sono note due forme della malattia: una sporadica e l'altra familiare. Quest'ultima rappresenta circa il 20% dei casi e la trasmissione è autosomica dominante. Le forme familiari possono colpire sia le femmine che i maschi; in media la metà dei figli delle persone affette portano il gene-malattia. Il trattamento consiste essenzialmente nella somministrazione di farmaci antiepilettici per le convulsioni e in un intervento neurochirurgico, quando indicato, per la rimozione delle lesioni responsabili dell'emorragia cerebrale. Il meccanismo responsabile dell'insorgenza delle lesioni non è noto. I recenti progressi della ricerca molecolare sui cavernomi hanno dimostrato l'esistenza di 3 geni-malattia, che mappano sul braccio lungo del cromosoma 7, sul braccio corto del cromosoma 7 e sul braccio lungo del cromosoma 3. Solo il gene localizzato sul cromosoma 7q è stato identificato: KRIT1. Nei pazienti con cavernomi da mutazioni in questo gene, la proteina Krit1 è tronca o assente. *Autori: Prof. P. Labauge e Prof. E. Tournier-Lasserre (luglio 2004)*.

Cavernoma cerebrale ereditario

ORPHA21061

MIM: 116860

Laboratori

Diagnosi molecolare della malformazione cavernosa cerebrale (geni KRIT1/CCM1, MGC4607/CCM2, PDCD10/CCM3)

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO
Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare del cavernoma cerebrale (tipo 1, 2, 3)

IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)
Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare della malformazione cavernosa cerebrale (geni KRIT1, MGC4607 e PDCD10)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Cavernoma cerebrale familiare

Vedere: Cavernoma cerebrale ereditario

CDA

Vedere: Anemia diseritropoietica congenita

CDA, tipo 1

Vedere: Anemia diseritropoietica congenita, tipo 1

CDA, tipo 2

Vedere: Anemia diseritropoietica congenita, tipo 2

CDPD

Vedere: Distrofia corneale - sordità percettiva

Cecità ai colori - tritan

Vedere: Tritanopia

Cecità al blu

Vedere: Tritanopia

Cecità corticale - ritardo mentale - polidattilia

ORPHA1389

MIM: 218010

L'associazione tra cecità corticale, ritardo mentale e polidattilia postassiale (tipo B sulle mani e tipo A sui piedi) è stata osservata in una neonata di 14 mesi e nei suoi 2 fratelli morti poco dopo la nascita. I bambini presentavano anche fronte prominente, naso piccolo, filtro lungo e microretrognazia e sono deceduti nei primi mesi di vita. Questa associazione è stata considerata una sindrome distinta a probabile trasmissione autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cecità dei fiumi

Vedere: Oncocercosi

Cecità notturna - anomalie scheletriche - dismorfismi

ORPHA1390

Questa sindrome è caratterizzata da cecità notturna, anomalie scheletriche (spalle cascanti, iperestensibilità delle articolazioni, anomalie radiologiche minori) e facies caratteristica (anomalie periorbitali, zigomi piatti, retrognazia). È stata descritta in 2 fratelli, che presentavano anche miopia e elettroretinogrammi piatti. Sono stati proposti diversi modelli di trasmissione. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cecità notturna congenita stazionaria

ORPHA215

MIM: 163500

La cecità notturna congenita stazionaria è una rara disfunzione retinica, ereditaria e non evolutiva, che coinvolge soprattutto i bastoncelli ed è presente alla nascita. Esistono tre modelli di trasmissione ereditaria: autosomica dominante, recessiva e recessiva legata all'X. La malattia è eterogenea. L'unico sintomo è l'emeralopia, l'acuità visiva è moderatamente ridotta. Il fondo dell'occhio e il campo visivo non presentano alterazioni particolari. Contrariamente alle forme dominanti, l'onda b dell'elettroretinogramma è assente all'esame scotoscopico, mentre l'onda a è normale e aumenta con l'intensità luminosa. Il livello di rodopsina è normale e si rigenera normalmente; il difetto riguarderebbe perciò la trasmissione del segnale. Non è disponibile una terapia specifica per questa malattia. *Autore: Dott. O. Roche (luglio 2005)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
KÓROS - Associazione per Promuovere la Ricerca e la Prevenzione delle Malattie Oculari Infantili - ONLUS

Cecità notturna permanente congenita, tipo Oguchi

Vedere: Malattia di Oguchi

Cefalea a grappolo

ORPHA1002

MIM: 119915

La cefalea a grappolo (CH) è una malattia con cefalea primitiva caratterizzata da attacchi ricorrenti e brevi (dai 15 ai 180 minuti), con dolore monolaterale periorbitale acuto in associazione a sintomi ipsilaterali del sistema autonomo (lacrimazione, congestione nasale, ptosi, miosi, edema palpebrale e rossore oculare). Interessa i giovani adulti, per la maggior parte maschi. La prevalenza è stimata tra 0,5 e 1/1.000. La CH presenta una periodicità circadiana e gli attacchi si raggruppano (da qui l'immagine del grappolo) in brevi periodi caratterizzati da una forte intensità che possono presentarsi in mesi specifici dell'anno. L'alcol è l'unico fattore scatenante a carattere alimentare; possono provocare gli attacchi di CH anche i forti odori (in particolare, solventi e fumo di sigaretta) e i brevi risposi. Durante gli attacchi brevi ed intensi, i pazienti tendono ad agitarsi. La CH può essere episodica o cronica, a seconda della presenza di periodi di remissione. La CH si associa all'attivazione del sistema trigemino-vascolare e a disturbi neuroendocrini e vegetativi, tuttavia, rimangono sconosciuti gli esatti meccanismi causativi. È stato confermato il coinvolgimento dell'ipotalamo (una struttura che regola la funzione endocrina e i ritmi sonno-veglia) che spiegherebbe, almeno in parte, gli aspetti ciclici della CH. La malattia è familiare in circa il 10% dei casi. Hanno un ruolo nella suscettibilità della CH i fattori genetici, ed è stato suggerito un ruolo causativo per il gene del recettore dell'ipocretina. La diagnosi è clinica. Le diagnosi differenziali si pongono con le altre malattie con cefalea primitiva come l'emigrania, l'emigrania parossistica e la sindrome SUNCT (si vedano questi termini). Al momento, non esiste un trattamento curativo. Tuttavia, esistono alcuni trattamenti efficaci in grado di abbreviare gli attacchi di dolore (trattamenti acuti) e di ridurre il numero degli attacchi giornalieri (trattamenti profilattici). Il trattamento acuto si basa sulla somministrazione sottocutanea di sumatriptan e di ossigeno ad alto flusso. Possono essere usati per la profilassi il verapamil, il litio, la metiserigide, il prednisone, i blocchi dei grandi nervi occipitali e il topiramato. Nei casi refrattari, la stimolazione cerebrale profonda dell'ipotalamo e gli stimolatori dei grandi nervi occipitali sono stati provati a fini sperimentali. Non si hanno previsioni sul decorso della malattia nell'arco della vita del paziente. Alcuni pazienti hanno presentato un solo periodo caratterizzato da attacchi, mentre in altri la malattia evolve da una forma episodica a una forma cronica. *Autori: Dott. E. Leroux e Dott. A. Ducros (luglio 2008)*. Tratto da Cluster headache. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:20.

Associazioni

OUCH Italia ONLUS - Organizzazione per la Comprensione delle Cause e l'Assistenza della sindrome della Cefalea a Grappolo

Cefalea con attacchi neuralgiformi monolaterali di breve durata con iniezione congiuntivale e lacrimazione

Vedere: Sindrome SUNCT

Cefalopolisindattilia

Vedere: Sindrome di Greig

Celiachia

ORPHA555

MIM: 212750

La celiachia è una malattia intestinale cronica causata dall'intolleranza al glutine. È caratterizzata da un'enteropatia immu-

no-mediata, associata a cattiva digestione e malassorbimento della maggior parte delle sostanze nutritive e delle vitamine. Nei soggetti predisposti, l'ingestione di alimenti contenenti glutine, come il grano e il riso, comporta l'appiattimento della mucosa del digiuno con un'infiltrazione linfocitaria. I sintomi principali comprendono il dolore allo stomaco, il senso di gonfiore e la flatulenza, la diarrea, la perdita di peso, l'anemia, l'edema, il dolore osseo o articolare. La prevalenza della malattia celiaca sintomatica varia tra 1/270 in Finlandia e 1/5.000 nel Nord America. Dal momento che la malattia celiaca può essere asintomatica, molti casi non vengono diagnosticati o si presentano con sintomi atipici. Inoltre, può essere presente una infiammazione grave del piccolo intestino, in assenza di sintomi gastrointestinali. È importante la diagnosi precoce, in quanto la malattia celiaca causa ritardo di crescita nei bambini non trattati e sintomi atipici, compresa l'infertilità o problemi neurologici. La diagnosi viene confermata attraverso l'endoscopia e la biopsia del digiuno e con il dosaggio degli anticorpi tissutali antitransglutaminasi, in quanto altre malattie possono simulare la malattia celiaca. La causa esatta non è nota, ma si presuppone sia principalmente immuno-mediata (autoanticorpi tissutali antitransglutaminasi); spesso la malattia è ereditaria. La presa in carico comporta l'eliminazione del glutine dalla dieta per tutta la vita, che produce un importante miglioramento del quadro clinico e istologico. Tuttavia, la normalizzazione completa del quadro istologico richiede anni. *Autori: Dott. W. Holtmeier e Prof. W.F. Caspary (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della predisposizione alla malattia celiaca (geni HLA classe 2)

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI

Pr. POLISTINA Maria Teresa, Dr. TIBERIO Claudia

Diagnosi molecolare della celiachia (geni DQA1 e DQB1)

Biodiversity, BRESCIA

Dr. ALBAROSA Ruth, Dr. MANTERO Giovanni

Diagnosi molecolare della suscettibilità alla celiachia (geni HLA-DQA e HLA-DQB)

GENETICLAB Srl, NOVENTA VICENTINA (VI)

Dr. LAPUCCI Cristina

Diagnosi molecolare della celiachia

Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati, AVELLINO

Dr. POLICE Maria Adalgisa

Diagnosi molecolare della celiachia (gene DQB1)

Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, LODI

Dr. CAMBIE Giuseppe, Dr. DEGIULI Alberto

Diagnosi molecolare della celiachia

Ospedali Riuniti "Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi", ANCONA

Dr. PIERMATTEI Paola

Diagnosi molecolare della suscettibilità alla celiachia (gene HLA)

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)

Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi molecolare della celiachia (geni HLADQA1, HLADQB1, HLADRB1)

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare della celiachia

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. GARRUBBA Maria, Pr. SANTINI Stefano, Dr. SAVINO Maria Grazia

Associazioni

AIC - Associazione Italiana Celiachia - ONLUS

Celiachia - epilessia - calcificazioni occipitali

ORPHA1459

MIM: 226810

Nel 1992 è stata descritta da alcuni autori italiani una sindrome che associa la malattia celiaca, l'epilessia e le calcifica-

zioni cerebrali, che assomiglia alla sindrome di Sturge-Weber (ma senza nevo facciale color "vino Porto"). Da allora sono stati descritti oltre 70 casi in oltre 10 Paesi. L'associazione è rara: dato che l'epilessia colpisce circa una persona ogni 100 e la malattia celiaca può essere presente in una persona con epilessia ogni 44 (rispetto a 2,4-4/1.000 nella popolazione generale), se nella definizione sono incluse anche le calcificazioni occipitali, la prevalenza della sindrome è inferiore a 1/5.000. Fino ad oggi non è stato segnalato nessun caso familiare e l'eziologia resta sconosciuta. I pazienti presentano una sintomatologia che suggerisce una sindrome da malassorbimento durante l'infanzia, ma la malattia celiaca non viene sempre diagnosticata prima della comparsa delle convulsioni, che esordiscono mediamente attorno ai 7 anni e possono essere parziali o generalizzate. È necessario ricercare i pochi marcatori sierologici della malattia celiaca, in particolare gli anticorpi antiendomio tipo IgA. La biopsia intestinale può rivelare vari gradi di atrofia. La tomografia computerizzata mostra calcificazioni occipitali bilaterali, di solito simmetriche, nello strato corticale o sottocorticale. Una dieta priva di glutine, se iniziata precocemente, subito dopo l'esordio dell'epilessia, riduce significativamente la frequenza delle convulsioni. La malattia celiaca dovrebbe essere esclusa in tutti i casi di epilessia-calcificazioni cerebrali ad eziologia sconosciuta associata a sindrome da malassorbimento nell'infanzia. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (aprile 2003)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Cellulite da eosinofili

Vedere: Sindrome di Wells

Cellulite dissecante del cuoio capelluto

Vedere: Follicolite dissecante del cuoio capelluto

Celosomia toracica

Vedere: Schisi sternale

Ceroidolipofuscinosi neuronale

ORPHA216

Le ceroidolipofuscinosi neuronali (NCL o CLN) sono un gruppo eterogeneo di malattie genetiche da accumulo progressivo nel cervello e negli occhi, a prevalente trasmissione autosomica recessiva. L'incidenza complessiva delle NCL in Europa, nel Nord America e in alcune altre nazioni è di 1/12.500. Si manifestano di solito durante l'infanzia e l'adolescenza, molto raramente nei giovani adulti. Queste malattie eterogenee, geneticamente classificate da CLN1 a CLN8, condividono sintomi e segni simili come la retinopatia con perdita di visione, l'epilessia, la demenza e l'accumulo di materiale corioidale, la ceroido-lipofuscina (lipopigmenti autofluorescenti), nel cervello e in altri tessuti. La fisiopatologia di queste malattie è poco chiara e associa un accumulo intracellulare e la perdita progressiva di cellule nervose. Due NCL sono causate da un deficit degli enzimi lisosomiali, in particolare la tioesterasi palmitoil-proteina nella CLN1 e la peptidasi-tripeptidilica nella CLN2. In altre è stato identificato un deficit di proteine della membrana a funzione sconosciuta. Il difetto genetico può essere identificato nella maggior parte dei casi ed è preliminare alla consulenza per la famiglia e alla diagnosi prenatale. Nessuna NCL è curabile; sono inesorabilmente progressive e portano a morte prematura. *Autore: Prof. A. Kohlshütter (gennaio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare della ceroidolipofuscinosi neuronale

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Pr. BERTINI Enrico

Diagnosi molecolare della ceroidolipofuscinosi neuronale

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede Bicocca, MILANO

Dr. GARAVAGLIA Barbara, Dr. ZEVIANI Massimo

Diagnosi molecolare della ceroidolipofuscinosi neuronale

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi biochimica della ceroidolipofuscinosi neuronale infantile e giovanile

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. FILOCAMO Mirella

Associazioni

Associazione Italiana per la Ceroidolipofuscinosi

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Ceroidolipofuscinosi neuronale congenita

ORPHA168486

MIM: 610127

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale

Ceroidolipofuscinosi neuronale della tarda infanzia

ORPHA168491

MIM: 204500

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale

Ceroidolipofuscinosi neuronale dell'età adulta

ORPHA79262

MIM: 162350

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale

Ceroidolipofuscinosi neuronale giovanile

ORPHA79264

MIM: 204200

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale

Ceroidolipofuscinosi neuronale infantile

ORPHA79263

MIM: 214200

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale

Cheilite ghiandolare

ORPHA1221

MIM: 118330

La cheilite ghiandolare è una malattia rara (la prevalenza è stimata in meno di 1/10.000), caratterizzata dal rigonfiamento del labbro con iperplasia delle ghiandole labiali salivari, dilatazione dei dotti escretori che secernono un muco spesso e chiaro e infiammazione di entità variabile. Compare di solito nel labbro inferiore nei maschi adulti, ma sono stati descritti casi che interessano anche il labbro superiore o le persone più giovani. Nelle popolazioni caucasiche, si associa al carcinoma a cellule squamose del labbro, presumibilmente da esposizione al sole della mucosa. Una storia clinica di esposizione solare, la presenza di un labbro atrofico asciutto e i reperti istologici di displasia epiteliale possono essere indicativi di un'origine da esposizione solare. La recisione chirurgica dà buoni risultati. La malattia è stata descritta in un uomo nero e nei suoi figli (un maschio e una femmina), suggerendo una suscettibilità genetica; tuttavia non è stata ancora stabilita una causa definitiva di questa malattia. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cheratite ereditaria

ORPHA2334

MIM: 148190

La cheratite ereditaria è caratterizzata dall'opacizzazione e dalla vascolarizzazione della cornea, spesso associate all'ipoplasia della macula. La prevalenza non è nota. Si trasmette come carattere autosomico dominante e si associa alle mutazioni del gene PAX6. La presenza di una ipoplasia della macula e di anomalie dell'iride in alcuni casi familiari suggerisce che si tratti di una forma di aniridia. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Associazioni

KÓROS - Associazione per Promuovere la Ricerca e la Prevenzione delle Malattie Oculari Infantili - ONLUS

Cheratoacantoma familiare

ORPHA493

Il cheratoacantoma familiare (KA) è un tumore epiteliale benigno comune, ad origine pilo-sebacea, composto da cellule squamose cheratinizzanti. È caratterizzato da rapida evoluzione e, di solito, risoluzione spontanea. Sono state descritte due forme familiari di KA multiplo. La sindrome di Ferguson-Smith con KA multiplo e la sindrome di Muir-Torre. *Autori: Dott. A.C. Katoulis e Dott. E. Bozi (agosto 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cheratocongiuntivite primaverile

ORPHA70476

La cheratocongiuntivite primaverile è un'infezione allergica cronica (stagionale) dell'occhio, che si localizza a livello della congiuntiva e della cornea. È più comune tra i maschi giovani ed è caratterizzata da arrossamento degli occhi, fotofobia, prurito e lacrimazione. Di solito la sintomatologia migliora durante l'adolescenza. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2006)*.

Associazioni

Occhio al Sole - ONLUS

Cheratocono isolato

ORPHA2335

MIM: 148300

Il cheratocono isolato è una distrofia non infiammatoria della cornea, spesso bilaterale, caratterizzata da progressivo sfiancamento conico e progressivo assottigliamento della cornea. L'incidenza stimata nella popolazione generale è 1/2.000. Tuttavia, lo sviluppo di nuove tecniche di esame della cornea suggerisce che questa frequenza sia sottostimata. Di solito la malattia viene diagnosticata verso i 18-20 anni. Si manifesta con una riduzione medio-grave dell'acuità visiva, con conseguente miopia e astigmatismo irregolare secondari alla deformazione e all'alterazione della trasparenza della cornea. La riduzione dell'acuità visiva si accompagna spesso a un fastidioso senso di abbagliamento, fotofobia e irritazione oculare. Il cheratocono è molto probabilmente una malattia genetica e numerose ricerche sono finalizzate a identificare i geni implicati. Nella maggior parte dei casi, il cheratocono è isolato, in assenza di altre patologie. Tuttavia, oltre il 50% dei pazienti presenta reazioni allergiche. La diagnosi viene posta in base all'esame oculistico, che rivela la progressiva riduzione dell'acuità visiva, che è spesso difficilmente correggibile con gli occhiali, e che evolve in astigmatismo. La deformazione conica, l'opacità o le strie possono essere evidenziate con la lampada a fessura. Nella maggior parte dei casi, la diagnosi viene confermata con l'analisi topografica della cornea

mediante videocheratografia e Orbscan, che permettono di visualizzare il grado di distorsione della porzione anteriore della cornea con un elevato grado di precisione. Un indice di predizione del cheratocono (IPC) permette di stimare la probabilità che le anomalie della topografia corneale siano correlate al cheratocono. La presa in carico dipende dalla gravità della malattia: l'acuità visiva può essere corretta con occhiali o lenti a contatto nei pazienti con forme lievi, mentre in quelli con forme intermedie è necessario l'uso di lenti a contatto. I pazienti con forme gravi necessitano del trapianto corneale (o di una cheratoplastica perforante). Il trapianto della cornea (indicato in circa il 10% dei casi) deve essere preso in considerazione nei pazienti nei quali l'uso delle lenti a contatto non è sufficiente, e in quelli che presentano la forma grave e/o con cicatrici corneali. In caso di recidiva può essere necessario un secondo trapianto. Al momento si stanno sperimentando tecniche alternative di correzione, compreso l'impianto di un segmento ad anello intracorneale (INTACS), per ridurre la deformazione della cornea. Un altro approccio sperimentale consiste nell'aumentare la rigidità della cornea attraverso l'esposizione ai raggi UV. Di solito la chirurgia refrattiva è controindicata in questi pazienti, in quanto l'esito anatomico e funzionale, nonché il grado di cicatrizzazione, non sono prevedibili. Il cheratocono è una malattia progressiva, che evolve fino verso i 30-40 anni, per poi stabilizzarsi. Lo sfregamento vigoroso degli occhi può accelerare la progressione della malattia. In rari casi, può insorgere un cheratocono acuto (idrope), da rottura della membrana di Descemet, che richiede il trapianto della cornea. *Autore: Prof. J. Colin (novembre 2006)*.

Associazioni

A.I.CHE. - Associazione Italiana Cheratoconici - ONLUS
 AMC - Associazione Malati di Cheratocono - ONLUS
 KÓROS - Associazione per Promuovere la Ricerca e la Prevenzione delle Malattie Oculari Infantili - ONLUS

Cheratoderma palmoplantare - amiotrofia

ORPHA86922

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra il cheratoderma palmoplantare e l'amiotrofia in assenza di difetti neuromuscolari apparenti. È stata descritta in 4 soggetti appartenenti a una famiglia nera del Sud Africa. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cheratoderma palmoplantare, autosomico recessivo, tipo Norrbotten

Vedere: Cheratoderma palmoplantare ereditario, tipo Gamborg-Nielsen

Cheratoderma palmoplantare diffuso - acrocianosi

ORPHA86918

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra cheratoderma palmoplantare diffuso e acrocianosi. È stata descritta in 8 soggetti appartenenti alla stessa famiglia e in due casi sporadici. Nei casi familiari, la trasmissione era autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cheratoderma palmoplantare diffuso, autosomico dominante, tipo Norrbotten

ORPHA2337

MIM: 600231

Questa sindrome è caratterizzata da cheratoderma palmoplantare diffuso non epidermolitico con infezioni micotiche

frequenti. La prevalenza nella popolazione generale è stimata in 1/40.000, ma è più elevata nella parte settentrionale della Svezia (0,3-0,55%). La trasmissione è autosomica dominante e il gene-malattia è stato localizzato sul cromosoma 12q11-q13. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cheratoderma palmoplantare diffuso, tipo Bothnian

Vedere: Cheratoderma palmoplantare diffuso, autosomico dominante, tipo Norrbotten

Cheratoderma palmoplantare ereditario, tipo Gamborg-Nielsen

ORPHA86923

MIM: 244850

Il cheratoderma palmoplantare ereditario, tipo Gamborg-Nielsen, è caratterizzato da cheratoderma palmoplantare diffuso, senza altri sintomi. La sindrome è stata descritta in varie famiglie provenienti da una contea nell'estremo nord della Svezia (Norrbotten). Il cheratoderma palmoplantare riscontrato in questa malattia è più lieve, rispetto a quello presente nel mal del Meleda, ma più grave rispetto al cheratoderma palmoplantare di Thost-Unna (si vedano questi termini). La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cheratoderma palmoplantare - inversione sessuale XX - predisposizione al carcinoma a cellule squamose

ORPHA85112

MIM: 610644

Questa sindrome è caratterizzata da reversione sessuale in maschi con cariotipo 46,XX (SRY-negativi), ipercheratosi palmoplantare e suscettibilità al carcinoma squamocellulare. Sono stati descritti cinque casi (compresi 4 fratelli). L'eziologia non è nota. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dei difetti della differenziazione sessuale (geni WNT4, RSP0-1)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
 Pr. GRAMMATICO Paola

Cheratosi follicolare

Vedere: Malattia di Darier

Cheratosi follicolare - nanismo - atrofia cerebrale

ORPHA2339

MIM: 308830

L'associazione tra cheratosi follicolare generalizzata, nanismo grave e atrofia cerebrale è stata descritta in 6 membri della stessa famiglia (3 fratelli e 3 loro zii materni). Erano presenti ugualmente un'alopecia generalizzata e microcefalia. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cheratosi follicolare spinulosa decalvante di Siemens

ORPHA2340

MIM: 308800

Si tratta di una genodermatosi descritta per la prima volta da Lameris nel 1905 con il nome di ittiosi follicolare, e successivamente da Siemens nel 1926. La sintomatologia clinica associa cheratosi follicolare disseminata, alopecia cicatriziale, in assenza di ciglia e sopracciglia, e distrofia della cornea. La sintomatologia regredisce con la pubertà. La trasmissione della malattia è recessiva e legata all'X e il gene-malattia è situato in Xp21.2-22.2. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cheratosi palmoplantare - cardiomiopatia aritmogena

Vedere: Malattia di Naxos

Cheratosi palmoplantare - clinodattilia

ORPHA86919

MIM: 148520

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra cheratosi palmoplantare e la clinodattilia del V dito. Sono stati descritti finora meno di 20 casi e la maggior parte dei pazienti è di origine Messicana. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cheratosi palmoplantare nummulare

Vedere: Callosità dolorose ereditarie

Cheratosi palmoplantare - periodontopatia

Vedere: Sindrome di Papillon-Lefèvre

Cheratosi palmoplantare - periodontopatia - onicogriposi

Vedere: Sindrome di Haim-Munk

Cheratosi, tipo Nagashima

ORPHA140966

La cheratosi tipo Nagashima è un cheratoderma palmoplantare non progressivo e trasgressivo che assomiglia a una forma leggera del mal de Meleda (si veda questo termine). Finora sono stati descritti 20 soggetti. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cherubinismo

ORPHA184

MIM: 118400

Il cherubinismo è una malattia fibro-ossea benigna dell'infanzia, che colpisce la metà inferiore del viso, la mascella e, in particolare, la mandibola. La prevalenza non è nota, ma probabilmente è inferiore a 1/10.000. L'età d'esordio è tra 6 e 10 anni, con rigonfiamento bilaterale indolore della mascella (aspetto del viso da cherubino), associato a tumori ossei multicistici e occhi rivolti verso il cielo. Anche la dentizione è anomala, a livello dei siti colpiti, con frequente agenesia dei

denti, mancata eruzione, malposizionamento, riassorbimento della radice e malocclusione. Gli esami radiologici contribuiscono in maniera determinante alla diagnosi. Le radiografie evidenziano trasparenze multifocali ben definite e, con l'avanzare dell'età, bordi sclerotici ispessiti. Le lesioni ossee sono generalmente simmetriche. La diagnosi definitiva è istologica. Nei campioni si osservano cellule giganti multinucleate con distribuzione casuale e spazi vascolari all'interno dello stroma fibroso del tessuto connettivo. Le cellule giganti multinucleate sono positive ai marcatori specifici degli osteoclasti. Il cherubismo è una malattia ereditaria, autosomica dominante, a penetranza e espressività variabili. Può essere causata da mutazioni nel gene SH3BP2, che è stato mappato sul cromosoma 4p16.3. Questa malattia si può associare anche ad altre malattie, come la sindrome di Noonan e la sindrome Noonan-simile (causate da mutazioni nel gene PTPN11), la sindrome di Ramon associata a fibromatosi gengivale e la neurofibromatosi tipo 1. In assenza di trattamento, il cherubismo può regredire o, in casi rari, avere una lenta evoluzione. È indicato un trattamento conservativo. L'intervento chirurgico (possibilmente effettuato dopo la pubertà) migliora la mobilità mascellare e lo stato psicologico dei pazienti. Durante il periodo di crescita rapida delle lesioni può essere effettuato un curettage o un rimodellamento chirurgico. Questo trattamento produce risultati immediati, previene la crescita delle lesioni residue cherubiniche e può stimolare la rigenerazione ossea. La mandibolectomia segmentale, seguita dalla ricostruzione, può essere indicata, con buoni risultati, nei casi che presentano lesioni estese e un rischio di fratture patologiche. Sono in corso di valutazione trattamenti farmacologici (calcitonina, interferone-alfa). *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cherubismo

Vedere: Cherubinismo

CHHS

Vedere: Sindrome dell'amartoma ipotalamico congenito

CHP

Vedere: Panniculite citofagica istiocitaria

Ciglia lunghe - ritardo mentale

Vedere: Tricomegalia - degenerazione della retina - ritardo della crescita

Cirrosi associata a cardiopatia

Vedere: Acondroplasia grave - ritardo dello sviluppo - acanthosis nigricans

Cirrosi biliare primitiva

ORPHA186

MIM: 109720

La cirrosi biliare primitiva (CBP) è un'epatopatia colestatica cronica a evoluzione lenta ed eziologia autoimmune, caratterizzata da una lesione dei dotti biliari intraepatici, che può eventualmente esitare in una insufficienza epatica. Le persone affette hanno all'incirca 50-80 anni al momento della diagnosi e il 90% sono femmine. L'incidenza annuale è stimata tra 0,7-49/1.000.000 di popolazione e la prevalenza tra 6,7-940/1.000.000 di popolazione (a seconda dell'età e del sesso). La maggior parte dei pazienti è asintomatica alla diagnosi, tuttavia alcuni di essi presentano sintomi di affaticamento e/o prurito. I pazienti possono anche presentare

ascite, encefalopatia epatica e/o emorragia da rottura delle varici esofagee. La CBP si può associare ad altre malattie autoimmuni, come la sindrome di Gougerot-Sjögren, la sclerodermia, il fenomeno di Raynaud e la sindrome CREST (si vedano questi termini) ed è considerata una malattia autoimmune organo-specifica. È stato suggerito che la suscettibilità genetica costituisca un fattore di predisposizione alla CBP. I fattori ambientali (infezioni, sostanze chimiche, fumo) possono avere un ruolo causale. La diagnosi si basa sulla combinazione tra le caratteristiche cliniche, le anomalie del profilo biochimico epatico, all'interno di un quadro di colestasi persistente per più di 6 mesi, e la presenza di anticorpi antimitocondriali (AAM) nel siero. Tutti i pazienti negativi agli AAM che presentano un'epatopatia colestatica devono sottoporsi a colangiografia e biopsia epatica. L'acido ursodesossicolico (UDCA) è l'unico farmaco attualmente noto in grado di rallentare l'evoluzione della malattia. La prognosi è di solito buona, in particolare nei pazienti che iniziano un trattamento con UDCA durante i primi stadi della malattia e che presentano un miglioramento della biochimica epatica. Il trapianto del fegato rappresenta di solito un'opzione per i pazienti affetti da insufficienza epatica e ha un tasso di sopravvivenza del 70% a 7 anni. Recentemente, sono stati scoperti modelli animali in grado di fornire una nuova prospettiva per la patogenesi della malattia e di facilitare la valutazione dei nuovi trattamenti per la CBP. *Autori: Dott. T. Kumagi e Dott. E.J. Heathcote (gennaio 2008)*. Tratto da Primary biliary cirrhosis. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:1.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cistationinuria

ORPHA212

MIM: 219500

La cistationinuria è una malattia autosomica recessiva causata dal deficit di cistationina gamma-liasi. È di solito sensibile alla piridossina, con poche eccezioni. Viene per lo più considerata una condizione benigna, priva di rilevanza patologica. Tuttavia, sono stati osservati alcuni casi di associazione tra cistationinuria e deficit cognitivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della cistationinuria

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Cisticercosi

ORPHA1560

La cisticercosi è una parassitosi cosmopolita dovuta all'ingestione di larve di *Taenia solium* (il verme solitario del maiale). Questa malattia è presente nelle regioni in cui esiste l'infezione da *Taenia solium*, come il Madagascar, l'isola della Reunion, l'America Latina e Haiti. In Europa le zone interessate sono la Spagna, il Portogallo e l'Europa centrale. La localizzazione più frequente del cisticercio è nel cervello, dove causa ipertensione endocranica, deficit neurologici, o attacchi epi-

lettici. Altre possibili sedi d'infezione sono gli occhi, i muscoli o i tessuti sottocutanei. Il trattamento è medico (albendazolo o praziquantel) e/o chirurgico. *Autore: Dott. L. Paris (dicembre 2001)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cisti del tratto tireoglossso

ORPHA489

Le cisti del tratto tireoglossso (TGDC) sono difetti congeniti che si estrinsecano caratteristicamente con una massa rotonda, asintomatica, soffice, che cresce gradualmente nella parte centro-anteriore del collo (a livello o sotto l'osso ioide). L'esatta prevalenza non è nota ed è difficile stabilire quante cisti residue non vengano mai rilevate clinicamente. Sono stati descritti meno di 30 casi ereditari. Le TGDC sono l'anomalia più comune di sviluppo della ghiandola tiroidea e l'anomalia congenita del collo più comune nei bambini. Di solito, le cisti vengono rilevate nella prima decade di vita e colpiscono in uguale misura i maschi e le femmine. Generalmente, le cisti tireoglosse sono singole, lisce, con un diametro di 1-3 cm, mobili con la deglutizione o la protrusione della lingua. Alcuni pazienti avvertono dolore al collo o alla gola, o disfagia. Il rischio principale è l'infezione (che si manifesta con indolenzimento, arrossamento e tumefazione della massa). Le TGDC si sviluppano dalle cellule e dai tessuti residui dopo la formazione della ghiandola tiroidea, durante lo sviluppo embrionale. Le TGDC ereditarie mostrano una predominanza nel sesso femminile e di solito mostrano una trasmissione autosomica dominante. Di solito la diagnosi viene posta con l'esame obiettivo. Gli esami della funzionalità tiroidea, l'ecografia e la TAC tiroidea possono essere utili a confermare la diagnosi. La diagnosi differenziale si pone con le cisti degli archi branchiali, le cisti linfo-epiteliali, le lesioni della ghiandola tiroidea e la linfadenopatia (di diversa eziologia). Il trattamento di prima scelta consiste nella rimozione completa della cisti fino alla parte posteriore della lingua e della porzione centrale dell'osso ioide (procedura di Sistrunk). Nel caso di infezione è indicata una terapia antibiotica. Le recidive si verificano nel 5-10% dei pazienti e sono generalmente trattate con una seconda rimozione. Raramente le TGDC evolvono in carcinoma. Sono stati descritti circa 250 casi di carcinoma del tratto tireoglossso; circa l'1% dei carcinomi della tiroide origina da una cisti del dotto tireoglossso. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cistinosi

ORPHA213

MIM: 219750

La cistinosi è una malattia metabolica caratterizzata dall'accumulo di cistina nei lisosomi di diversi organi e tessuti, per un difetto nel trasporto della cistina al di fuori dei lisosomi. La prevalenza è stimata in 1/200.000. Sono state descritte tre forme cliniche (infantile, giovanile, oculare), che dipendono dall'età di esordio e dalla gravità dei sintomi. Nella forma infantile (la forma più comune) i primi segni clinici compaiono dopo i tre mesi di vita e comprendono poliuria-polidipsia e un significativo ritardo dello sviluppo staturale-ponderale, secondari ad anomalie del riassorbimento tubulare prossimale (sindrome di Toni-Debré-Fanconi), con alterazioni idroelettrolitiche. I depositi di cistina nei vari organi causano ipertiroidismo, diabete insulino-dipendente, epatosplenomegalia con ipertensione portale, coinvolgimento muscolare e cerebrale. L'interessamento degli occhi, causato dai depositi di cistina nella cornea e nella congiuntiva, causa lacrimazione e fotofobia. La malattia evolve progressivamente verso l'insufficienza renale, dopo i 6 anni. I primi sintomi della cistinosi giovanile si manifestano attorno agli 8 anni e configurano un quadro clinico intermedio, caratterizzato, dopo i 15 anni di vita, da

una malattia renale allo stadio terminale. Infine, la forma oculare è presente negli adulti, che, di solito, sono asintomatici e lamentano solo fotofobia. Il gene-malattia, CTNS (12 esoni), è localizzato sul cromosoma 17p13 e codifica per la cistinosa, una proteina di membrana dei lisosomi che contiene 367 amminoacidi. Sono state identificate mutazioni in questo gene nei pazienti affetti dalle diverse forme cliniche della malattia. La mutazione più frequente è una delezione di 57Kb, presente nel 60-70% dei pazienti dell'Europa del Nord. Sono state descritte circa 80 mutazioni, alcune delle quali osservate in persone originarie di diverse aree geografiche. La diagnosi della cistinosa viene confermata dal dosaggio della cistina nei leucociti. La diagnosi prenatale è resa possibile dalle analisi genetiche nelle famiglie nelle quali sono affetti almeno 2 bambini o dalla misurazione dell'incorporazione di cistina mediante marcatura con ³⁵S nei fibroblasti in coltura, su campioni di liquido amniotico e sulle cellule del trofoblasto. Il trattamento consiste nella supplementazione elettrolitica e vitaminica; l'indometacina migliora la condizione generale e la crescita del paziente; la cisteamina riduce la concentrazione di cistina nei leucociti, rallentando l'evoluzione verso l'insufficienza renale. La malattia non recidiva dopo il trapianto renale. *Autore: Prof. P. Niaudet (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica di cistinosi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi molecolari di cistinosi (gene CTNS)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. EMMA Francesco

Associazioni

Associazione Cistinosi

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Cistinuria

ORPHA214

MIM: 220100

La cistinuria è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva, secondaria a un difetto del riassorbimento tubulare della cistina, della lisina, dell'arginina e dell'ornitina. La malattia si presenta con una litiasi recidivante responsabile di coliche renali, disuria, ematuria, ritenzione acuta di urina o infezioni urinarie. All'ecografia i calcoli sono altamente ecogenici e radiopachi. La diagnosi si basa sulla positività del test di Brand, sulla cromatografia degli amminoacidi urinari che rivela una secrezione massiva di 4 amminoacidi dibasici e sull'esame dei calcoli. Il paziente deve seguire una dieta iposodica e bere molta acqua. L'alcalinizzazione delle urine attraverso il bicarbonato di potassio permette di mantenere il pH urinario tra 7,5 e 8. Il trattamento terapeutico prevede l'uso della D-penicillamina, che ha però degli effetti collaterali (febbre, rash, proteinuria, ipoguesia, leucopenia, trombopenia). È ugualmente efficace l'alfa-mercatopropionilglicina. Quando il trattamento medico non permette di stabilire la causa dei calcoli, può essere utile la litotrixis extracorporea, anche se i calcoli si frammentano con difficoltà. Se neanche quest'ultima opzione è efficace, si rende necessario l'intervento chirurgico. *Autore: Prof. P. Niaudet (ottobre 2003)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della cistinuria

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica della cistinuria (dosaggio della cistina)

Policlinico Universitario di Modena, MODENA
Dr. MARCHINI Stefano, Pr. ROCCHI Emilio, Pr. VENTURA Paolo

Diagnosi biochimica della cistinuria

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica della cistinuria

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi molecolare della cistinuria (geni CCM2, SLC7A9)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi biochimica della cistinuria

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della cistinuria (test di Brand, dosaggio amminoacidi plasmatici e urinari)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Cisti orbitaria con malformazioni cerebrali e cutanee focali

Vedere: Sindrome oculo-cerebro-cutanea

Cisti renali - diabete giovanile tipo 5

Vedere: Sindrome rene-diabete MODY5

Cistite interstiziale

ORPHA37202

La sindrome della vescica dolorosa, o cistite interstiziale (CI), è caratterizzata da dolore pelvico secondario al riempimento della vescica, pollachiuria con una frequenza minzionale superiore alle 8 urinazioni al giorno e 2 urinazioni durante la notte, lesioni cistoscopiche (petecchie, ulcera di Hunner) individuate con l'idrodilatazione della vescica e/o anomalie istologiche come gli infiltrati infiammatori con cellule mononucleari e granulazione tissutale, in assenza di infezioni o altre patologie. La prevalenza è tra 10-510/100.000 abitanti ed è più alta nei Paesi nordici. Il rapporto maschio/femmina è 1:9. I segni clinici principali sono il dolore e la pollachiuria. Il dolore è di solito pelvico, può anche interessare il perineo, la vagina, lo scroto e l'uretra. Il dolore è più intenso quando la vescica è piena e si attenua dopo la minzione. La malattia si associa a fibromialgia. La pollachiuria deriva dalla necessità

quasi costante di urinare che aumenta quando la vescica è piena e si attenua dopo avere urinato. I pazienti non sono incontinenti. La malattia può evolvere attraverso crisi. Sono fattori scatenanti precedenti le cistiti batteriche, gli interventi chirurgici nella zona pelvica, il parto e alcuni cibi acidi. L'eziologia non è nota. L'ipotesi classica è un'alterazione della permeabilità della mucosa della vescica alle componenti dell'urina, ma sono state proposte possibili origini infettive, ormonali, vascolari, neurologiche o secondarie a un trauma o a una patologia immunitaria. La diagnosi viene fatta per esclusione. La radioterapia, la chemioterapia, l'immunoterapia (ciclofosfamide) e gli antinfiammatori sono presi in considerazione solo dopo avere esaminato la storia clinica dei pazienti. La diagnosi deve escludere i diverticoli sottourinari, l'endometriosi, la candidiasi vaginale, l'infezione da herpes o da papilloma virus, il cancro della cervice, dell'utero e dell'ovaio e l'adenoma o il cancro della prostata. Alcuni test diagnostici accurati escludono altre diagnosi differenziali (cistite batterica, prostatite, malattie sessualmente trasmesse, tubercolosi urinaria, cancro o adenoma alla prostata, residui postmizionali). L'esame urodinamico esclude una dissinergia neurologica vescica-sfintere e un'iperattività del detrusore. L'urografia intravenosa o la TAC escludono calcoli nell'uretra pelvica. La cistoscopia esclude invece un tumore o calcoli vescicali. Alcuni dati suggeriscono la diagnosi. La cistomanometria rivela il bisogno di urinare spesso, precocemente e in maniera dolorosa (quando la vescica contiene meno di 300 cc). La cistoscopia di base è normale, ma l'esame citoscopico della mucosa della vescica dopo distensione, mediante soluzioni saline fisiologiche, rivela una petecchia e glomerulazioni multiple. La biopsia della mucosa della vescica mostra i segni dell'infiammazione o dell'infiltrazione dei mastociti. La terapia è sintomatica. L'idrodilatazione della vescica, un utile test diagnostico, può avere effetti benefici a breve termine. Sono disponibili tre terapie efficaci: cimetidina (per os), instillazione intravesicale di dimetilsolfossido (DMSO) e amitriptilina (per os). Altre possibili terapie sono il pentosan polisolfato sodico (per os), l'instillazione intravesicale di eparina, l'acido ialuronico (Cystistat®), le neurotossine (resiniferatossina o capsacinina), la modificazione della dieta (eliminazione dei cibi acidi), la neuromodulazione sacrale, la stimolazione elettrica del nervo tibiale posteriore, l'iniezione della tossina botulinica nel detrusore, la fisioterapia, l'ossigenoterapia iperbarica, la somministrazione di ciclosporina A, la magnetoterapia, ecc. Il trattamento chirurgico (cistectomia più o meno completa ed enterocistoplastica con ampliamento o sostituzione) è necessario solo in rari casi e dopo attente considerazioni di carattere multidisciplinare. L'evoluzione non è nota e la risposta alla terapia non è valutabile. *Autore: Prof. C. Saussine (ottobre 2006)*.

Associazioni

AICI - Associazione Italiana Cistite Interstiziale - ONLUS
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Cisti tricolemmale proliferante

ORPHA492

Si tratta di una cisti tricolemmale gigante, multinodulare e ulcerata, ma benigna, situata di solito nella parte posteriore del cuoio capelluto, nelle donne in età avanzata, che può simulare un epiteloma spinocellulare. Il trattamento è chirurgico. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Citrullinemia

ORPHA187

MIM: 215700

La citrullinemia, a trasmissione autosomica recessiva, è dovuta al deficit di argininosuccinico sintetasi, enzima del ciclo dell'urea, il cui difetto causa coma iperammoniemico, con accumulo di citrullina e di acido orotico e carenza di arginina (citrullinemia tipo 1). La malattia si manifesta di solito nel pe-

riodo neonatale, con grave coma iperammoniemico, talvolta associato ad acidosi lattica, o con sintomi cronici più tardivi, come l'anorexia, il vomito, l'ipotonica, il ritardo della crescita, il ritardo psicomotorio e le convulsioni. La diagnosi si basa sull'iperammoniemia e sulla cromatografia degli aminoacidi plasmatici e urinari, che mostra un notevole aumento di citrullina, glutammina e alanina, e una riduzione di arginina con aciduria orotica. La terapia per i pazienti affetti da citrullinemia tipo 2 consiste in una rigorosa dieta ipoproteica per tutta la vita, associata alla supplementazione di arginina, benzoato e fenilbutirrato di sodio. La citrullinemia tipo 2 è una forma moderata, secondaria ad una mutazione molto diffusa in Giappone, caratterizzata da ritardo mentale di grado lieve, senza crisi acute. Alcune mutazioni sono associate ad un aumento modesto di citrullina, il cui ruolo patogenetico non è ancora stato chiaramente definito. Alcune forme molto gravi sono state trattate efficacemente con trapianto di fegato, che tuttavia non normalizza del tutto il livello di citrullinemia. La diagnosi prenatale è possibile. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della citrullinemia, tipo 1 e tipo 2

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica della citrullinemia

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica prenatale della citrullinemia e dell'aciduria argininosuccinica (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica della citrullinemia

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica della citrullinemia tipo 1 e 2 (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA
Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica della citrullinemia

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della citrullinemia tipo 1 e tipo 2

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della citrullinemia (dosaggio aminoacidi plasmatici, ammonio e acido orotico)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Cloroma

Vedere: Sarcoma mieloido

CLPED1

Vedere: Sindrome di Zlotogora-Ogur

CM-AVM

Vedere: Malformazioni capillari e arterovenose

CMC

Vedere: Candidiasi cronica mucocutanea

CMT

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth

CMT1B

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 1B

CMT1X

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X, tipo 1

CMT2A1

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica dominante, tipo 2A1

CMT2A2

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica dominante, tipo 2A2

CMT2B

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica dominante, tipo 2B

CMT2D

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica dominante, tipo 2D

CMT2F

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica dominante, tipo 2F

CMT2K

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica dominante, tipo 2K

CMT2L

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica dominante, tipo 2L

CMT2X

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X, tipo 2

CMT3X

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X, tipo 3

CMT4

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4

CMT4A

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4A

CMT4B1

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4B1

CMT4B2

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4B2

CMT4C

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4C

CMT4C1 assonale, autosomica recessiva

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 2B1

CMT4C2 assonale, autosomica recessiva

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 2H

CMT4C3 assonale, autosomica recessiva

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 2B2

CMT4C4 assonale, autosomica recessiva

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica recessiva, con voce roca

CMT4F

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4F

CMT4H

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4H

CMT4J

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4J

CMT4X

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X, tipo 4

CMT5X

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X, tipo 5

CMTX

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X

Coartazione atipica dell'aorta

ORPHA1456

La coartazione atipica dell'aorta (CoA) è caratterizzata dal restringimento localizzato o esteso dell'aorta ascendente, dell'aorta toracica discendente a livello del diaframma, o dell'aorta addominale. I sintomi, attribuiti all'ipertensione arteriosa nell'emisoma superiore, possono comprendere la cefalea, l'angina addominale, la stanchezza agli arti inferiori durante l'esercizio, l'ipotermia dei piedi e la claudicatio intermittens. Nel caso della CoA istmica, si può osservare una differenza nella pressione tra gli arti superiori e quelli inferiori. A livello della regione stenosata si avverte un soffio sistolico. La malattia è spesso causata da un'arterite (arterite di Takayasu o aortite) o da una displasia fibromuscolare. Alcune forme possono essere congenite, eventualmente associate alla

neurofibromatosi di von Recklinghausen o alla sindrome di Williams. Questa rara malattia colpisce lo 0,5-2% delle persone con CoA. Il trattamento sintomatico si basa sulla somministrazione di farmaci antipertensivi. Il trattamento causale è l'angioplastica transluminale percutanea, con o senza posizionamento di stent endovascolari, oppure il trattamento chirurgico. *Autori: Prof. H. Kaemmerer e Dott. A. Hager (gennaio 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Coartazione dell'aorta addominale

Vedere: Coartazione atipica dell'aorta

Colangiocarcinoma

ORPHA70567

Il colangiocarcinoma è un tumore primitivo dei dotti biliari extra- o intraepatici. La prevalenza stimata è di 2/100.000, con una lieve predominanza nei maschi. La progressione è lenta e i sintomi si evidenziano solo negli ultimi stadi della malattia. La sintomatologia è soprattutto caratterizzata da dolore addominale e ittero (con o senza dolore), spesso associato a prurito. In genere, il trattamento è chirurgico, anche se in alcuni casi la terapia palliativa è sufficiente a ristabilire il flusso biliare verso l'intestino. La prognosi è infausta, in quanto, al momento della diagnosi, il tumore si trova già in uno stadio avanzato. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2006)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Colangite sclerosante primitiva

ORPHA171

MIM: 260480

La colangite sclerosante primitiva (CSP) è una malattia colestatica primitiva del fegato, caratterizzata da infiammazione e fibrosi dell'albero biliare. L'età media alla diagnosi è 40 anni e i maschi sono colpiti due volte più frequentemente rispetto alle femmine. L'incidenza annuale è 0,9-1,31/100.000 e il tasso di incidenza è 8,5-13,6/100.000. Generalmente, l'insorgenza è insidiosa e molti pazienti sono asintomatici al momento della diagnosi o hanno sintomi molto lievi come affaticamento, disturbi addominali, prurito e perdita di peso. In seguito può comparire splenomegalia e ittero. Nella maggior parte dei casi, la malattia progredisce verso la cirrosi e l'insufficienza epatica. Nell'8-30% dei pazienti si sviluppa un colangiocarcinoma. L'eziologia non è nota, anche se è stato ipotizzato che la CSP sia causata da un meccanismo immunitario e si associ spesso ad una malattia infiammatoria dell'intestino, soprattutto la colite ulcerosa. La diagnosi si basa sui rilievi colangiografici e istologici caratteristici, dopo avere escluso la colangite sclerosante secondaria. L'unico trattamento efficace per i pazienti che presentano una malattia epatica allo stadio terminale è il trapianto di fegato, anche se la somministrazione di alte dosi di acido ursodesossilico può dare buoni risultati. L'età media di sopravvivenza nei pazienti sintomatici è di 12 anni dal momento della diagnosi. Al contrario, nei pazienti asintomatici al momento della diagnosi, la maggior parte dei quali svilupperà una malattia progressiva, il tasso di sopravvivenza è superiore al 70% a 16 anni dalla diagnosi. *Autori: Dott. J. Worthington e Prof R. Chapman (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Colelitiasi da mutazione del gene ABCB4

Vedere: Litiasi biliare con livelli bassi di fosfolipidi

Colemia familiare

Vedere: Sindrome di Gilbert

Colera

ORPHA173

Il colera è una malattia infettiva caratterizzata da grave diarrea con vomito, causata da un piccolo bacillo gram-negativo, il *Vibrio cholera*. La malattia è endemica nei Paesi in via di sviluppo e sono stati descritti piccoli focolai nell'Europa Orientale. I sintomi compaiono diverse ore o giorni dopo la contaminazione, con un esordio rapido e grave della diarrea, acquosa e massiva ad "acqua di riso", un segno caratteristico del colera, associata al vomito, in assenza di febbre. La disidratazione successiva può essere talmente grave da provocare collasso e anuria. Il serbatoio di infezione della malattia è esclusivamente umano: i soggetti infetti diffondono il germe attraverso le feci. Il contagio avviene attraverso l'acqua e/o gli alimenti contaminati. La diagnosi è soprattutto clinica, anche se è necessaria la conferma batteriologica attraverso l'isolamento del vibrione. Costituiscono misure preventive efficaci la depurazione dell'acqua e l'ingestione di cibo bene lavato. I classici vaccini a virus interi uccisi non sono molto efficaci contro il colera. Tuttavia, si sono resi recentemente disponibili vaccini vivi attenuati, somministrati per via orale, che sono efficaci dopo una sola dose. Il colera è una malattia a dichiarazione internazionale obbligatoria. In presenza di un trattamento adeguato, i pazienti di solito si ristabiliscono completamente, mentre la mortalità da disidratazione è del 50%, se la malattia non viene trattata. *Autore: Dott. E. Aslangul (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Colestasi associata alla gravidanza

Vedere: Colestasi intraepatica della gravidanza

Colestasi intraepatica della gravidanza

ORPHA69665

MIM: 147480

La colestasi intraepatica della gravidanza (CIG) è una malattia colestatica caratterizzata da prurito nel secondo o nel terzo trimestre di gravidanza, con livelli elevati di aminotransferasi sieriche e acidi biliari e regressione spontanea dei segni e dei sintomi 2-3 settimane dopo il parto. La CIG si osserva nello 0,4-1% delle gravidanze in molte regioni dell'Europa occidentale e centrale e nel Nord America. In Cile e Bolivia, ma anche in Scandinavia e negli Stati Baltici, rispettivamente circa il 5-15% e l'1-2% delle gravidanze si associano alla CIG. Contribuiscono alla patogenesi della CIG fattori ormonali e genetici, ma anche ambientali. La colestasi intraepatica della gravidanza aumenta il rischio di parto prematuro (19-60%), di liquido amniotico tinto di meconio (27%), di bradicardia fetale (14%), di sofferenza fetale (22-41%) e di aborto spontaneo (0,4-1%), soprattutto in presenza di livelli sierici di acidi biliari superiori a 40 micromol/L a digiuno. L'acido biliare idrofilico, un acido ursodesossilico (10-20 mg/kg/d), costituisce il trattamento di prima scelta per questa patologia. Si raccomanda l'induzione del parto alla 38ª settimana, quando è completato lo sviluppo polmonare. *Autori: Dott. T. Pustl e Dott. U. Beures (maggio 2007)*. Tratto da *Intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:26.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Colestasi intraepatica ricorrente della gravidanza

Vedere: Colestasi intraepatica della gravidanza

Colestasi - linfedema

ORPHA1414

MIM: 214900

La sindrome colestasi-linfedema (CLS) è caratterizzata da linfedema cronico importante e grave colestasi neonatale, che generalmente diventano episodici e meno gravi durante la prima infanzia. È stata descritta in 6 estese famiglie, soprattutto in Norvegia. La caratteristica più frequente di questa condizione autosomica recessiva è il difetto sistemico dei linfatici. Questa peculiarità suggerisce un difetto della linfangiogenesi, a causa genetica non nota. È stato eseguito uno screening genomico nei pazienti norvegesi, che ha dimostrato la loro condivisione degli alleli e dell'aplotipo di una regione di 6,6 cM compresa tra i marcatori D15S979 e D15S652. Tutti i pazienti norvegesi con CLS sono probabilmente omozigoti per la stessa mutazione ereditata da un antenato comune. La prognosi è variabile: alcuni pazienti muoiono nella prima infanzia (soprattutto a causa di emorragie da deficit di vitamina K), mentre altri muoiono di cirrosi nella tarda infanzia. Una donna è morta all'età di 50 anni e 9 pazienti erano ancora vivi a un'età variabile tra 30 e 61 anni. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2004)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
Libera Associazione "SOS Linfedema"

Colestasi intraepatica progressiva familiare

ORPHA172

La colestasi intraepatica progressiva familiare (PFIC) appartiene a un gruppo di patologie autosomiche recessive dell'infanzia che compromettono la formazione della bile e si manifestano con colestasi di origine epatocellulare. La prevalenza esatta della malattia è sconosciuta, ma l'incidenza stimata varia tra 1/50.000 e 1/100.000 nascite. Sono stati identificati tre tipi di PFIC correlati alla mutazione di alcuni geni del sistema di trasporto epatico coinvolto nella formazione della bile. La PFIC1 e la PFIC2 di solito compaiono nei primi mesi di vita, mentre l'esordio della PFIC3 può presentarsi più tardi nella prima infanzia, nella seconda infanzia o persino durante la prima adolescenza. Le manifestazioni cliniche più rilevanti includono la colestasi, il prurito e l'ittero. L'attività della gamma-aminotrasferasi sierica (GGT) è normale nei pazienti con PFIC1 e PFIC2, ma è elevata nei casi di PFIC3. Manifestazioni aggiuntive possono includere bassa statura, sordità neurosensoriale, diarrea acquosa, pancreatite, elevata concentrazione di elettroliti nel sudore e steatosi epatica. Sia la PFIC1 che la PFIC2 sono causate dalla compromissione della secrezione biliare di elettroliti dovuta rispettivamente alle mutazioni in ATP8B1, che codifica per la proteina FIC1, e in ABCB11, che codifica per la pompa proteica deputata all'escrezione dei sali biliari. Le alterazioni nel gene ABCB4, che codificano per la proteina di multiresistenza ai farmaci tipo 3 (MDR3), compromettono la secrezione dei fosfolipidi biliari e causano la PFIC3. La diagnosi si basa sulle manifestazioni cliniche, sull'ecografia epatica, sulla colangiografia e sull'istologia epatica, così come su analisi specifiche per escludere altre cause di colestasi dell'infanzia. L'immunoistochimica epatica per MDR3 e BSEP e l'analisi della composizione lipidica della bile dovrebbero aiutare a selezionare i pazienti con PFIC a cui proporre la genotipizzazione per confermare la diagnosi. Si dovrebbe garantire il monitoraggio del carcinoma epatocellulare dal primo anno di vita, soprattutto nei pazienti con PFIC2. Il trapianto del fegato, la terapia genica e una specifica farmacoterapia mirata potrebbero rappresentare, in futuro, delle terapie alternative. I pazienti con PFIC di solito sviluppano fibrosi e insufficienza epatica prima dell'età adulta. *Autori: Dott. A. Davit-Spraul, Dott. E. Gonzales, Dott. C. Baussan e Dott. E. Jacquemin (gennaio 2009)*. Tratto da Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet J Rare Dis. 2009; 4:1.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Colestasi intraepatica progressiva familiare, tipo 3

ORPHA79305

MIM: 602347

Laboratori

Diagnosi molecolare della colestasi familiare progressiva intraepatica 3 (gene ABCB4)

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Dr. DEGIORGIO Dario, Dr. SEIA Manuela

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsattelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA

Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Colestasi - retinopatia pigmentosa - schisi palatina

ORPHA1415

MIM: 612726

La sindrome colestasi - retinopatia pigmentosa - schisi palatina o sindrome di Hardikar è stata descritta in 4 pazienti (2 non consanguinei australiani, uno belga e uno giapponese). Consiste nella associazione tra colestasi, labiopalatoschisi, pigmentazione retinica, idronefrosi e diaframma intestinale. La schisi orale era variabile, mentre la retinopatia pigmentaria mostrava un aspetto a "macchia" (impronta di gatto). La colestasi, associata a ittero lieve e fluttuante, è stata considerata dovuta all'ostruzione dei canali biliari, anche se è stata confermata solo in un bambino. L'idronefrosi aveva una patogenesi variabile: reflusso vescico-ureterale, stenosi o ectopia ureterale. L'ostruzione intestinale era dovuta alla malrotazione o al diaframma intestinale in un soggetto. Lo sviluppo mentale era normale o lievemente ritardato. In tutti i pazienti è stato osservato ritardo dello sviluppo. Tutti i casi erano sporadici; non è ancora chiaro se si tratti di una patologia genetica. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Colite collagenosa

ORPHA36205

La colite collagenosa è una malattia caratterizzata da diarrea cronica acquosa, alterazioni microscopiche del colon, con un aspetto radiologico ed endoscopico normale. L'alterazione istopatologica caratteristica è la presenza di una banda di collagene sottoepiteliale (di 10 mm o più) adiacente alla membrana basale, con un infiltrato linfocitario epiteliale e un'infiammazione cronica della lamina propria. È stata riportata un'incidenza media annuale compresa tra 0,6-6,1/100.000 abitanti, con un picco d'incidenza nelle donne più anziane. In generale, la prognosi della malattia è buona, in quanto i casi di diarrea pericolosi per la vita sono estremamente rari e la diarrea cessa in molti pazienti spontaneamente (circa 20% dei casi) o con un'adeguata terapia. Recenti studi clinici randomizzati controllati con placebo suggeriscono che il budesonide sia un trattamento efficace per la colite collagenosa, in

quanto induce una risposta clinica immediata nel 57-87% dei pazienti. Di solito, una ricaduta si verifica subito dopo l'interruzione del trattamento, e quindi spesso è richiesta una terapia di mantenimento con basse dosi di budesonide. Studi non controllati suggeriscono che la mesalazina, la colestiramina o il salicilato di bismuto siano comunque efficaci. L'eziologia e la patogenesi della colite collagenosa non sono note. È stato ipotizzato un meccanismo basato sulla predisposizione genetica, con alcune caratteristiche della patologia autoimmune, scatenata da uno o più agenti presenti nelle feci, in grado di indurre un'alterazione del segnale di trasmissione tra la superficie epiteliale e i miofibroblasti sottoepiteliali, cui conseguono anomalie nella sintesi del collagene e/o la sua degradazione. *Autore: Dott. F. Fernández-Bañares (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Colite epitelio-esfoliativa - sordità

ORPHA103912

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra colite congenita grave e sordità neurosensoriale. Sono stati descritti due casi ad esordio neonatale. L'eziologia non è nota. L'endoscopia mostra una mucosa liscia senza ulcere, ma le analisi istologiche rivelano cellule epiteliali vacuolate con esfoliazione prematura all'interno dei lumi ghiandolari e un aumento della produzione di muco e delle fibre colinergiche all'interno della lamina propria. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Colite microscopica

ORPHA58220

È un termine generico usato per definire due patologie infiammatorie dell'intestino di origine idiopatica: la colite collagenosa e la colite linfocitaria. Questi due sottotipi sono simili dal punto di vista clinico e istologico, e possono essere distinti al microscopio per la presenza o assenza di una banda ispessita di collagene a livello sottoepiteliale. Entrambi i sottotipi si associano a diverse patologie autoimmuni, ma l'esatto meccanismo fisiopatologico della malattia non è noto. Le indagini radiografiche ed endoscopiche del colon sono normali. La diagnosi viene effettuata sulla biopsia del colon, che mostra linfocitosi intraepiteliale e un infiltrato infiammatorio misto nella lamina propria. La colite microscopica è responsabile di circa il 10% delle diarreie acquose croniche. Si accompagna spesso a dolore addominale e a perdita di peso. È più comune nelle donne, soprattutto per quanto riguarda la colite collagenosa piuttosto che quella linfocitaria. La colite microscopica viene di solito diagnosticata in donne di mezza età o più anziane (dalla 6ª all'8ª decade di vita). La maggior parte dei casi va incontro a remissione spontanea dopo pochi anni dall'esordio, senza aumento del rischio di cancro colonrettale. Il trattamento è empirico e di solito si basa sull'uso degli stessi agenti impiegati nelle patologie infiammatorie dell'intestino. In alcuni studi clinici controllati randomizzati sono stati osservati benefici con bismuto e budesonide. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Colite ulcerosa

ORPHA771

MIM: 191390

La colite ulcerosa (CU) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce soprattutto la mucosa del colon; l'estensione e la gravità della lesione del colon sono variabili. Nella sua forma più limitata, la malattia è ristretta alla porzione distale del retto, mentre nella forma più estesa interessa tutto il colon.

La CU appartiene alle malattie infiammatorie dell'intestino (IBD), definizione generica che identifica un gruppo di malattie infiammatorie croniche a eziologia sconosciuta, che interessano l'apparato gastrointestinale. La CU di solito si estrinseca con attacchi ricorrenti, intervallati da fasi di remissione completa. Nell'Europa occidentale e negli Stati Uniti, la CU ha un'incidenza di circa 6-8/100.000 nella popolazione e la sua prevalenza è stimata intorno a 70-150/100.000. Il sintomo principale all'esordio della CU è la diarrea con perdita di sangue e di muco, a volte con sintomatologia dolorosa. La febbre e la perdita di peso sono meno comuni. I sintomi extraintestinali possono costituire il segno di esordio, oppure si presentano successivamente nel corso della malattia. L'80% dei pazienti manifesta solo proctite o procto-sigmoidite e solo il 20% ha una colite estesa. Tuttavia, in circa la metà dei pazienti che esordiscono con procto-sigmoidite, il coinvolgimento prossimale si manifesta successivamente, mentre in altri pazienti la successione degli eventi è rovesciata. A seconda dello stadio della malattia, l'endoscopia rivela arrossamento della mucosa, aumento della sensibilità, sanguinamento, ulcere irregolari, pseudopolipi, granularità e perdita dell'architettura vascolare. Il trattamento della CU al momento consiste nell'uso di vari farmaci che interagiscono a diversi livelli sulla cascata immunitaria e infiammatoria. I corticosteroidi, gli aminosalicilati e gli immunomodulatori sono i farmaci di elezione. *Autore: Dott. S. Ardizzone (settembre 2003)*.

Associazioni

Federazione AMICI Italia - Associazione Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino

Coloboma - anomalie dei capelli

Vedere: Sindrome dei capelli caduchi in agen

Coloboma dell'iride - ptosi - deficit cognitivo

ORPHA2995

MIM: 243310

Questa sindrome è caratterizzata da coloboma dell'iride associato a ptosi e deficit cognitivo. Sono stati descritti finora 10 casi. Il quadro clinico comprende dismorfismi, anomalie oculari (coloboma dell'iride, microftalmia, microcornea bilaterale, ptosi, ipotelorismo, epicanto inverso, sella nasale larga e piatta), malformazioni cerebrali (agria-pachigia), deficit cognitivo e ritardo della crescita postnatale. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Coloboma del nervo ottico con malattia renale

Vedere: Sindrome papillorenale

Coloboma - labiopalatoschisi - ritardo mentale

ORPHA1473

MIM: 120433

Questa sindrome è caratterizzata da coloboma dell'iride, da una schisi labiale e palatina e ritardo mentale di grado variabile. È stata notata un'ampia variabilità clinica. Alcuni pazienti presentano anche microftalmia, cataratta, glaucoma, ptosi, sordità neurosensoriale e ematuria. Finora sono stati descritti 12 casi in 3 generazioni della stessa famiglia. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Coloboma maculare - brachidattilia tipo B

ORPHA1471

MIM: 120400

Il coloboma maculare - brachidattilia tipo B o sindrome di Sorsby è caratterizzata dall'associazione tra il coloboma pigmentato della macula e la brachidattilia. È stata descritta fino ad oggi in 12 pazienti. In una grande famiglia sono stati osservati 9 soggetti affetti su 4 generazioni. In un'altra famiglia sono stati descritti 2 fratelli che presentavano gli stessi difetti, mentre un terzo caso presentava nanismo grave con arti corti di tipo non specifico. In singoli soggetti sono state osservate altre anomalie: ipoacusia neurosensoriale, oligodonzia (agenesia parziale dei denti), agenesia renale, utero e vagina duplicati. Non è chiaro se questi segni ulteriori facciano parte della sindrome. La brachidattilia è di tipo B, ossia coinvolge le falangi medie e distali (le falangi terminali sono rudimentali o assenti) e può associarsi a sindattilia parziale e aplasia ungueale. La falange distale del pollice/alluce è di solito grossa o bifida. Il coloboma pigmentato congenito di solito interessa entrambe le macule; si associa a nistagmo e acuità visiva ridotta. Sebbene l'estesa famiglia con 9 soggetti affetti suggerisca una trasmissione autosomica dominante, non è stato ancora identificato il gene responsabile di questa sindrome. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Coloboma maculare - palatoschisi - alluce valgo

ORPHA91494

MIM: 216800

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra coloboma maculare bilaterale, palatoschisi e alluce valgo. È stata descritta in una coppia fratello/sorella. Erano presenti anche anomalie delle dita, del bacino e degli arti. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Coloboma - microftalmia - cardiopatia - sordità

ORPHA1474

Questa sindrome è caratterizzata da microftalmia colobomatosa, cardiopatia, ipoacusia e deficit cognitivo. Si tratta probabilmente di una sindrome ereditaria, descritta in 10 soggetti. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Coloboma oculare

ORPHA194

MIM: 120200

Il coloboma oculare è un difetto dello sviluppo del cristallino, dell'iride, della coroida o della retina, che si manifesta verso la 6ª settimana di vita embrionale. Origina dalla mancata chiusura della fessura embrionale. La sua prevalenza è circa 1/100.000. La sintomatologia può essere molto variabile, dalla semplice schisi dell'iride inferiore, all'assenza del tessuto retinico in una larga parte della porzione inferiore della retina. Anche la papilla può essere coinvolta. Proprio per la loro origine embriologica, i colobomi sono di solito inferiori. Il visus varia in funzione del coinvolgimento del polo posteriore e dell'ambliopia, qualora sia presente. In caso di interessamento della retina, possono subentrare distacchi retinici sulla zona di transizione. È necessario effettuare un esame oftalmologico preciso per la ricerca di un glaucoma associato ad altre anomalie oculari, così come un esame generale. Questo difetto è stato ricondotto a pre-

gresse malattie virali (influenza) o alla toxoplasmosi, ma anche a una mutazione genica autosomica dominante, ad espressività variabile e penetranza incompleta. Sono note altre forme genetiche, di solito associate a sindromi complesse. Non sono disponibili terapie specifiche per la malattia, ma trattamenti da attuare in rapporto alle complicazioni associate. *Autore: Dott. O. Roche (gennaio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Complesso AMME

Vedere: Sindrome di Alport - ritardo mentale - ipoplasia mediofaciale - ellissocitosi

Complesso di Carney

ORPHA1359

MIM: 160980

Il complesso di Carney (CNC) è una sindrome a eredità autosomica dominante, caratterizzata da pigmentazione cutanea a chiazze, iperattività endocrina e mixomi. La prevalenza non è nota, ma si tratta di una malattia rara che conta finora circa 160 casi indice. Le anomalie della pigmentazione cutanea comprendono lentiggini e nevi blu. I disturbi endocrinologici più comuni sono l'acromegalia, i tumori della tiroide e dei testicoli e la sindrome di Cushing non dipendente dall'ACTH (ormone adrenocorticotropo), causata dalla displasia primitiva pigmentata nodulare del surrene (PPNAD). La PPNAD, una causa rara della sindrome di Cushing, è dovuta al deficit primitivo bilaterale del surrene, che può anche essere presente in assenza degli altri sintomi del CNC o di una storia familiare positiva. I mixomi possono insorgere nel cuore, sulla cute e nella mammella. I mixomi cardiaci si possono sviluppare in qualsiasi compartimento cardiaco e possono essere multipli. Uno dei geni putativi del CNC, localizzato su 17q22-24, PRKAR1A, codifica per la subunità regolatrice (R1A) della proteina chinasi A. Le mutazioni eterozigoti inattivanti di PRKAR1A sono state osservate inizialmente nel 45-65% dei casi del CNC e possono essere presenti in circa l'80% delle famiglie CNC con sindrome di Cushing. PRKAR1A è una componente chiave della via metabolica di cAMP, implicata nella tumorigenesi endocrina e potrebbe, almeno parzialmente, funzionare come gene onco-soppressore. Il test genetico dovrebbe essere proposto in tutti i pazienti con CNC. Le persone con CNC o predisposizione genetica al CNC dovrebbero essere sottoposte regolarmente allo screening per la ricerca dei sintomi della malattia. Un check-up clinico in grado di identificare i segni della malattia dovrebbe essere effettuato annualmente, in tutti i pazienti, a partire dall'infanzia. I mixomi cardiaci devono essere asportati chirurgicamente. È necessario discutere il trattamento degli altri sintomi clinici del CNC, che dovrebbe comprendere il follow-up, la chirurgia o la terapia medica, a seconda della localizzazione e delle dimensioni del tumore e della comparsa di segni clinici suggestivi di una massa tumorale o di un aumento dei livelli ormonali e in presenza di un sospetto di malignità. Il trattamento più comune per la sindrome di Cushing secondaria a PPNAD è la surrenectomia bilaterale. *Autore: Prof. J. Bertherat (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del complesso di Carney (gene PRKAR1A)

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI
Pr. RESTA Nicoletta

Diagnosi molecolare del complesso di Carney

Istituto Oncologico Veneto IRCCS, PADOVA
Pr. OPOCHER Giuseppe, Dr. SCHIAVI Francesca

Associazioni

AIMEN 1 & 2 - Associazione Italiana Neoplasie Endocrine Multiple di tipo1 e 2 - ONLUS

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Complesso di Gollop-Wolfgang

ORPHA1986

MIM: 228250

Il complesso di Gollop-Wolfgang è una malformazione molto rara, caratterizzata da ectrodattilia delle mani e biforcazione ipsilaterale del femore. Sono stati descritti circa 200 casi. Può associarsi a aplasia (ipoplasia) congenita della tibia, associata a oligodattilia preassiale o a monodattilia del piede (equinovaro). La biforcazione distale del femore è monolaterale nella maggior parte dei casi. L'80% dei pazienti presenta aplasia delle falangi medie, assenza delle ossa metacarpo-falangee associate occasionalmente a deficit dell'ulna. I pazienti tendono ad essere di bassa statura. L'eziologia non è nota. È stata suggerita sia una trasmissione autosomica dominante che recessiva. La diagnosi si basa sul quadro clinico e radiologico. La principale diagnosi differenziale si pone con la sindrome da tibia ipoplasica - polidattilia (si veda questo termine). È possibile la diagnosi prenatale con l'ecografia. Ai pazienti devono essere offerti interventi di chirurgia ricostruttiva e protesica e un regolare follow-up. Le aspettative di vita non sono modificate, ma la prognosi funzionale in assenza di trattamento non è buona. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Condrocalsinosi articolare familiare

ORPHA1416

MIM: 118600

Si tratta di una malattia cronica delle articolazioni. È caratterizzata da episodi acuti e intermittenti di artrite, dalla presenza di cristalli di pirofosfato, di calcio diidrato, rispettivamente nel liquido sinoviale, nella cartilagine e nei tessuti molli periarticolari, e dalla calcificazione delle cartilagini articolari. Sono note tre forme di condrocalsinosi: una forma ereditaria, una forma associata a disturbi metabolici, come iperparatiroidismo, emocromatosi, ipotiroidismo e malattia di Wilson, e una forma sporadica, che in alcuni casi può essere confusa con la forma ereditaria. La forma familiare riguarda un quarto dei casi. Si trasmette con modalità autosomica dominante, a penetranza variabile. Due geni sono correlati alla malattia: CCAL1 e CCAL2. *Autore: Dott. S. Aymé (settembre 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Condrosplasia a cellule giganti

Vedere: Atelosteogenesi 1

Condrosplasia - disturbo dello sviluppo sessuale

ORPHA1422

MIM: 600092

Questa sindrome, descritta in 2 fratelli, è caratterizzata da grave nanismo, displasia scheletrica, anomalie del sistema nervoso centrale e dell'occhio. Inoltre, erano presenti genitali ambigui nel paziente a corredo cromosomico 46,XY. Questo paziente presentava alla nascita ritardo di crescita, genitali femminili, anomalie dell'occhio (miosi, strabismo, iride ipoplasica, coloboma papillare), dismorfismi (occhi infossati, rime palpebrali strette, epicanato, padiglioni auricolari grandi) e condrosplasia generalizzata (micromelia, falangi e metacarpi corti, corpi vertebrali a trapezio, torace stretto "a campana", ispessimento del cranio, ossa iliache corte, fibule e coste corte). Il paziente ha sviluppato un grave nanismo e lieve ritardo mentale, associato a microcefalia e ipoplasia cerebellare. Lo pseudoermafroditismo maschile era caratterizzato da genitali esterni femminili e genitali interni femminili ipoplasici, in presenza di un cariotipo 46,XY, con gene SRY normale. Il testosterone non risultava aumentato dopo stimolazione con HCG

(gonadotropina corionica umana). La seconda gravidanza è stata interrotta a 28 settimane, per l'evidenza di anomalie scheletriche. I segni clinici erano molto simili a quelli del probando. Il cariotipo era 46,XX e non erano presenti genitali ambigui. È stata suggerita una modalità di trasmissione autosomica recessiva in considerazione della ricorrenza nei due sessi. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Condrosplasia metafisaria, autosomica recessiva

Vedere: Ipoplasia cartilagine-capelli

Condrosplasia metafisaria, tipo Jansen

ORPHA33067

MIM: 156400

La condrosplasia metafisaria tipo Jansen (JMC) è una rara patologia autosomica dominante caratterizzata da nanismo con arti corti e grave ipercalcemia agonista-indipendente. In diversi pazienti non consanguinei, che presentavano JMC, sono state identificate 4 differenti mutazioni nel gene che codifica per il recettore del PTH/PTHrP (PTHr1). Questi PTHr1 mutanti causano, quando espressi in vitro, accumulo di cAMP agonista-indipendente. Il PTHr1, membro della nota famiglia di proteine G accoppiate ai recettori, è abbondantemente espresso a livello renale e osseo, dove media la regolazione di calcio e fosforo PTH-dipendente, e a livello del piatto di crescita dove regola la crescita e la differenziazione dei condrociti PTHrP-dipendente. La presenza di mutazioni in PTHr1, che inducono una sua attività costitutiva, fornisce una plausibile spiegazione dell'anomala regolazione dell'omeostasi degli ioni minerali e dello sviluppo del piatto di crescita nei pazienti con JMC. *Autori: Dott. C. Silve e Dott. H. Jüppner (gennaio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Condrosplasia metafisaria, tipo McKusick

Vedere: Ipoplasia cartilagine-capelli

Condrosplasia metafisaria, tipo Schmid

ORPHA174

MIM: 156500

La condrosplasia metafisaria tipo Schmid è una malattia rara, caratterizzata da moderata bassa statura con arti corti, coxa vara, gambe ricurve e andatura anomala. La prevalenza non è nota. La malattia viene di solito diagnosticata nel 2° o nel 3° anno di vita. È trasmessa come carattere autosomico dominante ed è causata dalle mutazioni del gene COL10A1 (6q21-q22), che codifica per la catena alfa1 del collagene X. La diagnosi si basa sul riscontro delle lesioni metafisarie sulle radiografie. L'ipocondroplasia (si veda questo termine) e le sequele dei rachitismi si pongono come le principali diagnosi differenziali. Altre displasie metafisarie (come l'ipoplasia cartilagine-capelli o la condrosplasia metafisaria tipo Jansen; si vedano questi termini) possono essere escluse, in quanto si associano ad una marcata bassa statura e ad altri segni. La consulenza genetica deve essere raccomandata e il rischio di ricorrenza è del 50%. La diagnosi prenatale non dovrebbe essere proposta per questa malattia. La correzione ortopedica è l'unico trattamento possibile. *Autore: Prof. M. Le Merrer (novembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della condrosplasia metafisaria tipo Schmid (gene COL10A1)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare della condrodisplasia metafisaria (gene COL10A1)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA

Dr. PEDRINI Elena, Dr. SANGIORGI Luca, Dr. SGARIGLIA Federica

Condrodisplasia - pseudoermafroditismo

Vedere: Condrodisplasia - disturbo dello sviluppo sessuale

Condrodisplasia puntata brachitelefalangica

ORPHA79345

MIM: 302950

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Condrodisplasia puntata dominante legata all'X

ORPHA35173

MIM: 302960

La condrodisplasia puntata dominante legata all'X (CDPX2), nota anche come sindrome di Conradi-Hünemann-Happle, è una rara forma di displasia scheletrica, che causa bassa statura, accorciamento asimmetrico degli arti, scoliosi, che interessa anche la cute, i capelli e gli occhi. La frequenza non è nota. La malattia è causata da mutazioni nel gene che codifica per la proteina che lega l'emopamil, EBP, che normalmente funziona come isomerasi sterol-delta(8)-delta(7) nella biosintesi del colesterolo, catalizzando la conversione di colesteno-8(9) in latosterolo. Al momento, sono state descritte oltre 50 mutazioni familiari e ricorrenti, in assenza di una ovvia correlazione tra il difetto molecolare e la gravità del fenotipo clinico. Esiste una significativa variabilità fenotipica intra- e interfamiliare nei pazienti con mutazioni in EBP. I pazienti necessitano di cure dermatologiche, ad esempio la regolare applicazione di emollienti, che migliorano la desquamazione cutanea. La scoliosi e l'asimmetria degli arti causano artrite prematura, che necessita di supporto ortopedico. Tutte le famiglie dovrebbero ricevere la consulenza genetica, test diagnostici molecolari e biochimici e, quando necessario, la diagnosi prenatale. *Autori: Dott. N. Whittock e Dott. L. Izatt (luglio 2004)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Condrodisplasia puntata, tipo non rizomelico

ORPHA176

La condrodisplasia puntata tipo non rizomelico è una forma di condrodisplasia puntata, un termine che identifica un gruppo di malattie accomunate da calcificazioni ossee periarticolari già presenti alla nascita. La condrodisplasia puntata non rizomelica non è una condizione separata, ma comprende diverse malattie a trasmissione diversa. La prevalenza complessiva di questo gruppo di malattie non è nota. La condrodisplasia puntata dominante legata all'X (o sindrome di Conradi-Hünemann-Happle; si veda questo termine) è caratterizzata dall'associazione tra asimmetria degli arti, eritoderma ittiosiforme lamellare e cataratta, che può essere monolaterale. L'intelligenza è normale. La malattia colpisce prevalentemente le femmine ed è più grave o addirittura letale nei maschi. È trasmessa come carattere dominante legato all'X ed è causato da mutazioni nel gene EBP, che codifica per un enzima coinvolto nel metabolismo del colesterolo. La condrodisplasia puntata brachitelefalangica (si veda questo termine) si associa a gravi dismorfismi facciali (disostosi maxillo-nasale di Binder; si veda questo termine), calcificazioni soprattutto nel tarso e negli arti inferiori e falangi distali ipoplasiche. La statura e l'intelligenza sono normali o pressoché normali. La malattia è ereditata come carattere recessivo legato all'X ed è causata da una mutazione nel gene ARSE. Altre forme di condrodisplasia puntata tipo non rizomelico comprendono la condrodisplasia puntata tipo tibiale-metacarpale, la sindrome di Toriello-Higgins-Miller e la condrodisplasia puntata tipo Sheffield (si vedano questi termini). L'assunzione materna di anticoagulanti in gravidanza, il deficit dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K e il deficit materno di vitamina K possono causare sintomi simili a quelli della condrodisplasia puntata brachitelefalangica. Le calcificazioni in prossimità delle epifisi possono essere presenti anche nella sindrome fetto-alcolica (si veda questo termine) e nei feti nati da madri con lupus eritematoso disseminato (si veda questo termine). La condrodisplasia puntata può essere diagnosticata ecograficamente, di solito negli stadi avanzati della gravidanza, ma la sua sottoclassificazione esatta richiede approfondimenti biochimici (ricerca di steroli anomali e acidi grassi a catena molto lunga) sui campioni di liquido amniotico. Il trattamento deve essere adattato in base alla forma della condrodisplasia puntata presente. La prognosi è molto variabile. *Autore: Prof. M. Le Merrer (novembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Condrodisplasia puntata, tipo rizomelico

ORPHA177

MIM: 215100

La condrodisplasia puntata tipo rizomelico è una forma di condrodisplasia puntata, un termine che identifica un gruppo di malattie nelle quali la caratteristica comune sono le calcificazioni periarticolari alla nascita. La prevalenza del tipo rizomelico è stimata in 1/100.000. La condrodisplasia puntata tipo rizomelico si associa a brevità del femore e dell'omero, alterazioni vertebrali, cataratta, lesioni cutanee e grave ritardo mentale. La malattia è causata da un difetto del metabolismo dei perossisomi e viene trasmessa come carattere autosomico recessivo. La maggior parte dei pazienti presenta mutazioni nel gene PEX7 (6q21-q22.2), che codifica per il recettore del segnale bersaglio perossisomiale tipo 2, che riveste un ruolo importante nella importazione delle proteine dei perossisomi. Altri casi sono dovuti a mutazioni del gene GNPAT (1q42), che codifica per la diidroacetone fosfato aciltrasferasi o del gene AGPS (2q31), che codifica per la alchildiidroacetonefosfato sintetasi dei perossisomi. La diagnosi si basa sul quadro clinico e radiografico e può essere confermata dall'analisi molecolare. La diagnosi differenziale principale si pone con la sindrome di Zellweger (si veda questo termine). La diagnosi prenatale è possibile quando la mutazione causativa è già stata identificata nella famiglia. Non è disponibile una specifica terapia per la correzione del

difetto enzimatico. La condrodisplasia puntata tipo rizomelico ha una prognosi sfavorevole e la morte di solito sopravviene nella prima decade di vita, in particolare per le complicazioni respiratorie. *Autore: Prof. M. Le Merrer (novembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della condrodisplasia puntata tipo rizomelico

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. *DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano*

Diagnosi biochimica delle malattie perossisomiali (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. *CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata*

Diagnosi biochimica della condrodisplasia puntata tipo rizomelico (dosaggio degli acidi biliari)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. *BURLINA Alberto*

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Condrodisplasia puntata, tipo Sheffield

ORPHA79344
MIM: 118650

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Condrodisplasia puntata, tipo tibiale-metacarpale

ORPHA79346
MIM: 118651

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Condrodisplasia puntata, tipo Toriello

ORPHA79347

MIM: 215105

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Condrodisplasia, tipo Grebe

Vedere: Displasia acromesomelica, tipo Grebe

Condrodistrofia calcificante congenita

Vedere: Condrodisplasia puntata dominante legata all'X

Condrodistrofia miotonica

Vedere: Sindrome di Schwartz-Jampel

Congiuntivite lignea

ORPHA97231

MIM: 217090

La congiuntivite lignea (CL) è una forma rara di congiuntivite cronica, caratterizzata dalla formazione ricorrente di lesioni pseudomembranose, più spesso a livello delle superfici palpebrali. È descritta molto spesso come il sintomo clinico di una grave ipoplasminogenemia eterozigote composta e omozigote. La prevalenza nella popolazione generale non è nota, ma è stimata tra 0,13% e 0,42% in soggetti sani con ipoplasminogenemia eterozigote. Finora sono stati descritti più di 200 casi. La maggior parte di essi riguarda neonati e bambini. La malattia è caratterizzata da lacerazione e rossore iniziale cronico della congiuntiva, con conseguente formazione di pseudomembrane ricche di fibrina. Le pseudomembrane si formano soprattutto sulla congiuntiva tarsale superiore, anche se è stato riportato il coinvolgimento della palpebra inferiore e della congiuntiva bulbare. Le lesioni evolvono in masse spesse rosse, bianche o bianco-giallastre, di consistenza simile a quella del legno, che sostituiscono la mucosa normale. La malattia è bilaterale in circa la metà dei casi ed è presente un coinvolgimento corneale in circa un terzo dei casi. La CL è il sintomo oculare di una malattia sistemica, e si associa spesso a lesioni sulla mucosa della bocca, del naso-faringe, dell'albero tracheobronchiale, dell'intestino, dei reni, del tratto genitale femminile e dell'orecchio. In alcuni casi sono stati osservati idrocefalo occlusivo e milio colloidale giovanile. Nei soggetti predisposti (affetti da ipoplasminogenemia), la CL può essere causata da lesioni locali, infezioni sistemiche o locali, e da vari tipi di chirurgia oculare. La CL (e le complicazioni correlate) è dovuta a ipoplasminogenemia omozigote e eterozigote composta (deficit di plasminogeno di tipo 1), che origina dalla mutazione del gene plasminogeno (PLG; 6q26). Sebbene molti casi siano sporadici, sono stati riportati casi familiari a trasmissione autosomica recessiva. Inoltre, una CL temporanea è stata indotta in una paziente come effetto collaterale di un trattamento con acido tranessamico. La diagnosi differenziale si pone con altre forme di congiuntivite cronica. La diagnosi prenatale è stata effettuata in una famiglia nella quale era stata identificata una mutazione del gene PLG. Le lesioni oculari possono essere prese in carico con trattamenti topici: nell'agosto del 2007, al

plasminogeno umano (sotto forma di gocce oculari) è stata concessa dalla CE la designazione di farmaco orfano per il trattamento della CL (tuttavia, questo trattamento non è ancora in commercio). Altre terapie comprendono: l'introduzione di plasma fresco congelato sotto la congiuntiva e per uso topico (FFP), la somministrazione di eparina in combinazione con i corticosteroidi o l'alfa-chimotripsina per uso topico, e l'applicazione topica (o sistemica) di farmaci immunosoppressori (ciclosporina A, azatioprina). Deve essere evitata l'escissione chirurgica delle pseudomembrane e altre manipolazioni meccaniche dell'occhio. La prognosi visiva non è buona. Il coinvolgimento della cornea può portare a cecità da cicatrizzazione, vascolarizzazione, cheratomalacia e perforazione. *Autore: Dott. V. Schuster (aprile 2008)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Contratture congenite - aracnodattilia

Vedere: Sindrome di Beals

Contratture - displasia ectodermica - labiopalatoschisi

ORPHA1484

MIM: 301815

In 2 fratelli affetti da contratture congenite gravi è stata descritta una sindrome che associa segni cutanei diffusi di displasia ectodermica, labiopalatoschisi, ritardo psicomotorio e della crescita. L'analisi citogenetica ad alta risoluzione era normale e le analisi con marcatori molecolari non hanno evidenziato la presenza di microdelezione in prossimità del locus della displasia ectodermica ipoidrotica legata all'X. Questo spettro di anomalie sembra costituire una sindrome autosomica recessiva o legata all'X. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Convulsioni benigne familiari neonatali-infantili

ORPHA140927

MIM: 607745

Le convulsioni benigne familiari neonatali-infantili (BFNIS) fanno parte di una sindrome da epilessia familiare con un fenotipo intermedio tra le convulsioni neonatali familiari (BFNS) e le convulsioni infantili familiari benigne (BFIS; si vedano questi termini). Finora questa sindrome è stata descritta in diversi soggetti appartenenti a 10 famiglie. L'età di esordio in queste famiglie variava da 2 giorni a 6 mesi, con una risoluzione spontanea in molti casi prima dell'età di 12 mesi. Come per le BFNS e le BFIS, le convulsioni nelle BFNIS generalmente si presentano con crisi a grappolo della durata di uno o più giorni, con convulsioni focali posteriori all'esordio. Le BFNIS sono dovute alle mutazioni del gene SCN2A (2q24.3), che codifica per la subunità Na(V)1.2 dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Convulsioni benigne infantili familiari

ORPHA306

MIM: 601764

L'epilessia benigna infantile familiare insorge nei lattanti nel corso del primo anno di vita, in assenza di precedenti patologici, con episodi ripetuti di crisi. Per definizione, l'anamnesi familiare è sempre positiva per lo stesso tipo di epilessia. Le crisi si manifestano a 4-8 mesi, sono brevi, ripetute "con intervalli" di alcuni giorni o settimane, senza turbe del comportamento. L'elettroencefalogramma (EEG) intercritico è normale. Le crisi rivelano una semeiotica elettroclinica a sede parieto-

occipitale. Generalmente le crisi sono stereotipate nello stesso bambino. La terapia elimina rapidamente tutti i sintomi e i bambini non presentano altre forme di epilessia. Tuttavia, in numerose famiglie è stata osservata, attorno ai 10 anni, la comparsa secondaria di brevi crisi di coreo-atetosi parossistiche, non correlate all'EEG. Questi episodi scompaiono con la terapia a base di carbamazepina e la prognosi è buona. Un primo studio genetico ha permesso di localizzare, in 5 famiglie, il gene dell'epilessia benigna infantile familiare sul cromosoma 19q12-13. Ma in 7 famiglie questa localizzazione non è stata confermata; da qui l'ipotesi dell'esistenza di eterogeneità genetica. Inoltre, per le forme con coreoatetosi secondaria, il gene è stato localizzato sulla regione centromerica del cromosoma 16, suggerendo l'esistenza, all'interno della sindrome, di una espressione clinica diversa, età-dipendente, della stessa anomalia genetica. *Autore: Dott. P. Plouin (maggio 2002)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Convulsioni benigne neonatali familiari

ORPHA1949

MIM: 121200

Le convulsioni benigne neonatali familiari (CNBF) sono una rara forma di epilessia idiopatica del neonato ereditata con modalità autosomica dominante e caratterizzata da crisi epilettiche parziali o generalizzate, che si presentano sia durante la veglia che durante il sonno. Le crisi tipicamente esordiscono nei primi giorni di vita e scompaiono spontaneamente intorno ai 4 mesi. Tuttavia, il 10-15% dei neonati con CNBF presenta successivamente nell'infanzia crisi febbrili o afebrili. Le crisi epilettiche che si osservano nel neonato con CNBF sono brevi e di diverso tipo; iniziano in genere con una postura tonica, seguita da apnea, e spesso da clonie e automatismi motori. I neonati sono neurologicamente normali e hanno in genere uno sviluppo psicomotorio regolare. Dal punto di vista elettroclinico, le crisi non sono specifiche e perciò la diagnosi di CNBF viene posta per esclusione. La prevalenza della sindrome è a tutt'oggi, sconosciuta. Studi genetici di linkage hanno permesso la mappatura di 2 loci specifici per le CNBF, il primo, EBN1, sul cromosoma 20q13.3 ed il secondo, EBN2, sul cromosoma 8q24, indicando che si tratta di una patologia geneticamente eterogenea. I geni responsabili, rispettivamente KCNQ2 sul cromosoma 20q e KCNQ3 sul cromosoma 8q, sono stati identificati come geni che codificano per canali ad apertura potassio-dipendente. Una forma di epilessia idiopatica generalizzata (EGI), a trasmissione autosomica dominante, che mappa su 8q24, può essere allelica al locus EBN2. Il ruolo della terapia antiepilettica nel favorire la scomparsa delle crisi non è ancora del tutto chiaro. La prognosi a lungo termine è sempre favorevole. *Autore: Dott. R. Cilio (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle convulsioni benigne neonatali familiari (gene KCNQ2)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare delle convulsioni benigne neonatali familiari (geni KCNQ2 e KCNQ3)

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Convulsioni - deficit cognitivo da idrossilisunuria

Vedere: Convulsioni - ritardo mentale da idrossilisunuria

Convulsioni infantili - coreoatetosi

Vedere: Sindrome ICCA

Convulsioni - ritardo mentale da idrossilisunuria

ORPHA79156

MIM: 236900

Questa sindrome è caratterizzata da idrossilisunuria, convulsioni miocloniche e motorie e ritardo mentale. È stata descritta in 2 fratelli (fratello e sorella), nati da genitori non consanguinei e in un paziente geneticamente non correlato. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della idrossilisunuria

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Convulsioni sensibili alla piridossina

Vedere: Epilessia dipendente dalla piridossina

Convulsioni sensibili alla vitamina B6

Vedere: Epilessia dipendente dalla piridossina

Coproporfiria ereditaria

ORPHA79273

MIM: 121300

Laboratori

Diagnosi molecolare della coproporfiria ereditaria (gene CPO)

IRCCS Istituto Dermatologico San Gallicano, ROMA

Dr. AURIZI Caterina, Dr. BIOLCATTI Gianfranco

Diagnosi molecolare della coproporfiria ereditaria (gene CPOX)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. GARRUBBA Maria, Pr. SANTINI Stefano, Dr. SAVINO Maria Grazia

Cordoma

ORPHA178

MIM: 215400

I cordomi sono tumori maligni rari, che si sviluppano a partire dai residui embrionali della notocorda dello scheletro assiale. I cordomi si osservano soprattutto negli adulti e costituiscono lo 0,2% dei tumori del sistema nervoso centrale e il 2-4% dei tumori ossei primitivi, con una prevalenza dello 0,5%/1.000.000 e un rapporto maschio/femmina di 2:1. La presentazione clinica dipende dalla localizzazione del cordoma. Le principali localizzazioni sono l'osso sacro, il clivo (intracranico) e la colonna vertebrale. In presenza di un tumore intracranico, i sintomi più frequenti sono la diplopia, i problemi della deglutizione e le cefalee. Possono essere presenti altri segni neurologici, in particolare la paralisi dei nervi cranici. I tumori localizzati alla colonna vertebrale possono provocare dolori nella zona interessata (collo, schiena o coccige), dolori alle braccia e alle gambe, debolezza o intorpidimento e

disturbi vescicali e intestinali. I cordomi sono caratterizzati da crescita lenta, con distruzione locale dell'osso e propagazione ai tessuti adiacenti. Possono metastaziarne ai gangli linfatici, ai polmoni, al fegato e all'osso. La diagnosi si basa sulle radiografie, la TAC o la risonanza magnetica. La presa in carico compete ad un team di esperti in neurochirurgia e radio-oncologia. La chirurgia è la prima modalità di trattamento ma, anche quando gli interventi sono ripetuti, l'escissione è spesso incompleta. Di solito, la radioterapia viene associata alla chirurgia. Per il controllo locale del tumore sono necessarie le radiazioni ad alta energia (ad esempio fasci di protoni). È ancora oggetto di valutazione il ruolo della chemioterapia o delle terapie mirate. La prognosi dipende dall'estensione del tumore e dalla completezza della sua escissione. È necessario il follow-up a lungo termine, in considerazione dell'elevato rischio di recidiva di questi tumori. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Corea di Huntington

Vedere: Malattia di Huntington

Corea familiare benigna

ORPHA1429

MIM: 118700

Laboratori

Diagnosi molecolare della corea familiare benigna (gene NKX2-1)

CNR, FRASCATI (RM)

Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare della corea familiare benigna

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare della corea ereditaria benigna (gene NKX2-1, sequenziamento)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Coreoacantocitosi

Vedere: Neuroacantocitosi

Coreoatetosi - ipotiroidismo - distress respiratorio neonatale

ORPHA209905

MIM: 610978

Laboratori

Diagnosi molecolare di ipotiroidismo congenito (geni NKX2.1, PAX8, TSHR, TPO, DUOXs)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)

Dr. BONOMI Marco, Dr. CORDELLA Daniela, Pr. PERSANI Luca

Corioretinopatia - microcefalia, autosomica dominante

ORPHA1432

MIM: 156590

Associazioni

KÓROS - Associazione per Promuovere la Ricerca e la Prevenzione delle Malattie Oculari Infantili - ONLUS

Corioretinopatia, tipo Birdshot

ORPHA179

MIM: 605808

La corioretinopatia tipo Birdshot è una rara malattia infiammatoria oculare che coinvolge soprattutto la coroide e la retina. La sua caratteristica maggiormente distintiva è costituita da puntini color crema bilaterali e simmetrici distribuiti con un pattern

piuttosto regolare intorno al disco ottico che si irradiano verso la periferia. È spesso accompagnata da vitreite, vasculopatia retinica ed edema cistoide maculare. Un'altra caratteristica importante della malattia è l'associazione con l'antigene HLA-A29 (95.9% dei pazienti). Colpisce individui di media età, senza predilezione di sesso. La maggior parte dei pazienti è caucasica, anche se alcuni casi sono stati descritti in Giappone, in ogni caso l'antigene HLA-A29 non era presente nei pazienti giapponesi. L'eziologia non è ancora nota, ma la forte associazione con l'HLA-A29 suggerisce una possibile malattia autoimmune. Il trattamento di questa malattia consiste in farmaci antinfiammatori quando sono presenti vitreite ed edema maculare, fotocoagulazione con laser o terapia fotodinamica per la neovascolarizzazione corioide secondaria e laser e/o vitrectomia per la neovascolarizzazione retinica e prepapillare o per l'emorragia del vitreo. *Autore: Prof. H. Priem (maggio 2004)*.

Associazioni

KÓROS - Associazione per Promuovere la Ricerca e la Prevenzione delle Malattie Oculari Infantili - ONLUS

Coroideremia

ORPHA180

MIM: 303100

La coroideremia (CHM) è una malattia degli occhi recessiva legata all'X, caratterizzata da degenerazione progressiva della corioide, della retina pigmentata (RPE) e della retina nervosa. L'incidenza della CHM è stimata intorno a 1/100.000. Generalmente i maschi affetti sviluppano cecità notturna durante l'adolescenza, seguita da restringimento progressivo del campo visivo e cecità totale nella mezza età. Le modificazioni del fondo dell'occhio consistono inizialmente in puntini pigmentati e fine atrofia della RPE nelle regioni posteriori ed equatoriali. È presente anche atrofia focale dei capillari e dei grandi vasi della corioide, intorno al disco ottico e nella zona equatoriale. In seguito l'atrofia della corioide, della RPE e della retina si diffondono dalla circonferenza media verso l'interno e dal disco verso l'esterno, mentre la macula è risparmiata. Il fondo dell'occhio appare bianco. Le femmine portatrici generalmente non presentano un danno visivo evidente, ma mostrano importanti anomalie del fondo dell'occhio, ad esempio modificazioni pigmentarie nel perimetro, che assomigliano a piccole chiazze, le stesse che sono caratteristiche degli stadi iniziali della malattia nei maschi. Spesso i segni clinici della CHM nelle femmine possono essere attribuiti all'inattivazione preferenziale del cromosoma X. Eccezionalmente, l'omozigosi o la delezione del gene CHM nelle traslocazioni X-autosomiche possono anche dare luogo alla malattia nelle femmine. Il gene della CHM è stato mappato su Xq21.2. Un gene analogo, simil-CHM (CHML), è stato identificato sul cromosoma 1q. I geni CHM e CHML codificano rispettivamente per la proteina Rab escort-1 (REP1) e -2 (REP2), che sono essenziali per la lipidazione post-traslazionale (prenilazione) e la localizzazione subcellulare di regolatori del traffico intracellulare proteico, le proteine Rab che legano il GTP. Si ritiene che la degenerazione corio-retinica derivi dalla prenilazione difettosa delle proteine Rab nella corioide e/o nella retina. Attualmente non è disponibile nessun trattamento, ma studi in corso si concentrano sulla terapia genica. La presa in carico si basa sui supporti per l'ipovisione. Autori: Dott. C. Hoyng, Dott. J. van den Hurk, Dott. M. Seabra e Dott. F. Cremers (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della coroideremia (gene REP1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della coroideremia

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

CORS

Vedere: Sindrome cerebello-oculo-renale

Corticosurrenaloma

ORPHA1501

MIM: 202300

Il corticosurrenaloma (ACC) è un tumore che si sviluppa dalla corteccia dei surreni, lo strato esterno della ghiandola surrenale. Comprende lo 0,2% dei tumori maligni dell'infanzia, con un'incidenza internazionale di 1/2.000.000. Colpisce più frequentemente le femmine, rispetto ai maschi (rapporto 1,5:1). Il corticosurrenaloma si presenta durante l'infanzia con un picco di incidenza a 3,5 anni di vita. La maggior parte delle ACC nei bambini e negli adolescenti produce ormoni e la presentazione clinica riflette lo spettro degli ormoni corticosurrenali secreti dal tumore. In oltre il 90% dei casi sono presenti segni e sintomi di virilizzazione; può essere presente anche ipertensione. Possono manifestarsi, in entrambi i sessi, irsutismo, acne e abbassamento della voce. Le femmine presentano anche clitoridomegalia e peluria sul volto, mentre i maschi presentano ipertrofia del pene e virilizzazione precoce. In un terzo dei pazienti può insorgere la sindrome di Cushing (si veda questo termine), i cui segni più comuni sono la facies arrotondata, la distribuzione centripeta del grasso e lo stato pletorico. L'incidenza dell'ACC è più elevata nei pazienti con emipertrofia isolata, sindrome di Wiedemann-Beckwith, iperplasia surrenale congenita (CAH) e sindrome di Li-Fraumeni (SLF) (si vedano questi termini). La diagnosi si basa sugli esami delle urine e del sangue, il test di soppressione con desametasone, l'ecografia addominale, la TAC e la risonanza magnetica. La diagnosi differenziale si pone con il feocromocitoma e il neuroblastoma (si vedano questi termini). Circa il 50% dei ACC è ereditario, per cui si raccomanda la consulenza genetica oncologica. La resezione chirurgica completa e radicale è il trattamento di elezione e può essere risolutiva, soprattutto quando il tumore ha dimensioni ridotte. Nei pazienti con resezione incompleta o diffusione metastatica, le opzioni terapeutiche comprendono la chemioterapia e/o l'uso di mitotane. Nel 2004, il mitotane ha ottenuto dall'Unione Europea l'autorizzazione alla immissione in commercio come farmaco orfano per il trattamento sintomatico del corticosurrenaloma allo stadio avanzato (non resezionabile, metastatico o recidivo). L'ACC ha una prognosi grave, fatta eccezione per i tumori di piccole dimensioni, che vengono completamente resecati (solo il 36% dei pazienti sopravvive fino a 5 anni). *Autore: Dott. B. Brennan (giugno 2007)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

CPD IV

Vedere: Sindrome di Joubert

Cranio a "trifoglio" - displasia ossea micromelica

Vedere: Nanismo tanatoforo, tipo 2

Cranio bifido ereditario

Vedere: Forami parietali

Craniofaringioma

ORPHA54595

I craniofaringiomi sono tumori benigni a evoluzione lenta, localizzati nelle regioni sellari e parasellari del sistema nervoso centrale. La prevalenza è circa 1/50.000. I sintomi compaiono di solito in maniera subdola e al momento della diagnosi la maggior parte dei pazienti presenta disfunzioni neurologiche (cefalee, disturbi visivi) e endocrinologiche (ritardo della crescita, ritardo della pubertà). Si ritiene che i craniofaringiomi originino dai residui epiteliali del dotto cranio-faringeo o della tasca di Rathke (tumori tipo adamantinomatoso) o dalla metaplasia dei residui delle cellule epiteliali squamose di parti

dello stomadeo, che contribuisce alla formazione della mucosa orale (tumori di tipo papillare squamoso). La diagnosi neuroradiologica si basa soprattutto sulle tre componenti del tumore (cistica, solida e calcifica) e nella caratteristica localizzazione sellare e parasellare. La diagnosi definitiva viene posta con l'esame istologico del campione asportato chirurgicamente. La diagnosi differenziale si pone con altri tumori presenti nella stessa regione (adenomi ipofisari), i processi infiammatori o infettivi (granulomi eosinofili), le malformazioni vascolari (aneurismi) e alcuni difetti congeniti (cisti della tasca di Rathke). Se il tumore non invade l'ipotalamo, il trattamento di elezione consiste nella escissione completa del tumore. Se è presente invasione ipotalamica, il trattamento consiste in una resezione subtotale associata a radioterapia postoperatoria. I disturbi endocrini sono di solito permanenti e necessitano di una terapia sostitutiva. Nel complesso, il tasso di sopravvivenza a cinque anni è dell'80%, anche se si associa a morbidità marcata (disfunzione ipotalamica, alterazioni del profilo neuropsicologico). *Autori: Dott. M. R. Garnett, Dott. S. Puget, Dott. J. Grill e Dott. C. Sainte-Rose (aprile 2007)*. Tratto da *Craniofaryngioma*. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:18.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Craniorachischisi

ORPHA63260

La craniorachischisi è la forma più grave di difetto del tubo neurale, caratterizzata dall'apertura di entità variabile del cervello e del midollo spinale. È una malformazione congenita molto rara del sistema nervoso centrale. La prevalenza non è nota. La forma più grave di craniorachischisi è la craniorachischisi totale letale contraddistinta da craniorachischisi associata a spina bifida totale. Analogamente agli altri difetti del tubo neurale, si ritiene che la craniorachischisi abbia un'origine multifattoriale. È possibile la diagnosi prenatale mediante il monitoraggio ultrasonografico. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Craniosinostosi

ORPHA1531

Le craniosinostosi o craniosinostosi sono caratterizzate dalla saldatura prematura di una o più suture craniche, con anomalie secondarie della forma della testa. Possono essere suddivise in diversi sottogruppi: le craniosinostosi primitive e secondarie e le craniosinostosi isolate e sindromiche. L'incidenza di tutte le forme di craniosinostosi è di 1/2.000-1/2.500 nati vivi. La maggior parte dei casi viene diagnosticata nel periodo neonatale. Occasionalmente, possono essere riconosciute ecograficamente nel periodo prenatale, oppure possono non essere notate fino al termine dell'infanzia. L'eziologia delle craniosinostosi primitive riconosce un difetto nell'ossificazione degli strati mesenchimali delle ossa craniche. La maggior parte delle forme sindromiche (sindrome di Apert, sindrome di Carpenter, sindrome di Crouzon, sindrome di Muenke) è causata da mutazioni nei geni per i recettori dei fattori di crescita dei fibroblasti (FGFR). Nella sindrome di Saethre-Chotzen sono state identificate mutazioni nel gene TWIST. La craniosinostosi tipo Boston è causata da mutazioni nel gene MSX2. Le forme sindromiche sono trasmesse in maniera autosomica dominante. La percentuale di pazienti con mutazioni de novo è elevata. È nota la possibile presenza di un mosaicismo germinale, che deve perciò essere discussa con la famiglia. Di solito, nelle forme non sindromiche, non è presente un'eredità mendeliana. Le craniosinostosi sono patologie estremamente eterogenee. Sono tutte caratterizzate da deformità del cranio, con coinvolgimento della faccia e degli arti nelle forme sindromiche. I bambini con le forme sindromiche (per esempio, la sindrome di Apert) possono presentare un ritardo psicomotorio più o meno grave. Non è disponibile un trattamento in gra-

do di arrestare l'ossificazione precoce delle suture craniche. Nei bambini con craniosinostosi possono essere necessari diversi interventi chirurgici. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2004)*.

Associazioni

Associazione di Volontariato "Il Cigno" - ONLUS
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Craniosinostosi - alopecia - anomalie dei ventricoli cerebrali

Vedere: Sindrome di Lopez-Hernandez

Craniosinostosi - aplasia radiale

Vedere: Sindrome di Baller-Gerold

Craniosinostosi - brachidattilia

ORPHA1535

È stata descritta un'unica famiglia con 5 soggetti affetti su 3 generazioni, che presentavano un quadro clinico variabile di sinostosi precoce della sutura coronarica con ipoplasia della porzione media del viso e ipertelorismo, rime palpebrali oblique in basso e verso l'esterno, naso a becco e brachidattilia (limitata alle dita delle mani e non ai metacarpi). È stato possibile diagnosticare in epoca prenatale con ecografia i dimorfismi del cranio in uno dei soggetti della famiglia, a 28 settimane di amenorrea. L'albero genealogico suggerisce una segregazione autosomica dominante, ma al momento non è stato possibile identificare il gene di questa condizione che viene considerata distinta dalla craniosinostosi. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Craniosinostosi - cardiopatia - ritardo mentale

Vedere: Sindrome cardiocranica di Pfeiffer

Craniosinostosi di Hunter-McAlpine

ORPHA97340

MIM: 601379

Questa sindrome è caratterizzata da craniosinostosi, deficit cognitivo, bassa statura, dismorfismi facciali (viso ovale con rime palpebrali a mandorla, cute palpebrale ridondante, naso piccolo) e lievi anomalie distali. È stata descritta in 10 pazienti. La trasmissione è autosomica dominante e si associa alla duplicazione parziale del braccio lungo del cromosoma 5 (5q35-5qter). *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Craniosinostosi - ipoplasia della parte media del viso - anomalie dei piedi

Vedere: Sindrome di Jackson-Weiss

Craniosinostosi - malformazione di Dandy-Walker - idrocefalo

ORPHA1538

MIM: 123155

La malformazione di Dandy-Walker e la craniosinostosi (vedi questi termini) sono state descritte come difetti isolati e anche come componenti di sindromi con malformazioni multiple. La loro associazione è stata descritta in 4 pazienti: 2 fratelli, la loro madre e un terzo bambino non consanguineo. La craniosinostosi era di tipo sagittale in tutti i casi, ma complessa in un caso nel quale le suture sagittali e coronariche si erano chius-

se precocemente. In tutti i pazienti la craniosinostosi è stata corretta chirurgicamente e in due casi è stato necessario uno shunt ventricolo peritoneale per trattare l'idrocefalo. Tutti i pazienti presentavano sia ipertelorismo che micrognazia. Il primo figlio della madre affetta è morto improvvisamente a 9 mesi in seguito a ostruzione dello shunt ventricolo peritoneale. Non è stato osservato nei pazienti un ritardo importante di sviluppo. La modalità di trasmissione sembra essere autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Craniosinostosi marfanoida

Vedere: Sindrome di Furlong

Craniosinostosi metopica non sindromica

Vedere: Trigonocefalia isolata

Craniosinostosi, tipo Boston

ORPHA1541

MIM: 604757

È stata osservata una famiglia di 3 generazioni che comprendeva 19 persone con craniosinostosi, suggerendo una nuova forma di craniosinostosi autosomica dominante. Questa condizione presenta penetranza elevata e espressione variabile per quanto riguarda il coinvolgimento delle suture e le anomalie del cranio: il fenotipo della craniosinostosi consisteva nella recessione fronto-orbitale o in bozze frontali o turri-brachicefalia o cranio a trifoglio. Le caratteristiche associate comprendevano grave cefalea, elevata frequenza di problemi visivi (miopia o ipermetropia) e primi metatarsi corti. L'intelligenza era normale *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della craniosinostosi tipo Boston (gene *MSX2*)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Craniosinostosi, tipo Filadelfia

ORPHA1527

MIM: 601222

È stata descritta una famiglia di Filadelfia, su 5 generazioni, nella quale segregava craniosinostosi sagittale associata a sindattilia delle dita delle mani e dei piedi, ad eredità autosomica dominante. Questa condizione si differenziava dalle altre craniosinostosi sindromiche con coinvolgimento degli arti. Sebbene le mani presentassero una sindattilia a "quanto" simile a quella della sindrome di Apert, l'assenza di una significativa sindattilia ossea e di altre anomalie scheletriche differenziava il quadro clinico delle mani e dei piedi di questa famiglia da quello della sindrome di Apert. Inoltre, il coinvolgimento delle suture sagittali era diverso e insolito. Pertanto, questo quadro clinico è stato definito come craniosinostosi, tipo Filadelfia. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Craniosinostosi, tipo Warman

Vedere: Craniosinostosi, tipo Boston

Craniostenosi sagittale - cardiopatia congenita - ritardo mentale - anchilosi mandibolare

Vedere: Sindrome cardiocranica di Pfeiffer

Crioglobulinemia essenziale

Vedere: Crioglobulinemia mista

Crioglobulinemia mista

ORPHA91138

MIM: 123550

La crioglobulinemia mista (CM), tipo 2 e tipo 3, consiste nella presenza di immunocomplessi crioprecipitabili, circolanti nel siero, e si manifesta, dal punto di vista clinico, con una triade caratteristica comprendente porpora, debolezza e artralgia. È considerata una malattia rara, anche se la sua prevalenza non è nota. La malattia è più comune nel Sud rispetto al Nord dell'Europa o al Nord America. La prevalenza della CM "essenziale" è stata stimata in circa 1/100.000 (con un rapporto femmina/maschio di 3:1), anche se questo termine è attualmente usato per indicare solo una minoranza dei pazienti con CM. La CM comporta un coinvolgimento variabile degli organi, che comprende lesioni cutanee (porpora ortostatica, ulcere), epatite cronica, glomerulonefrite con proliferazione delle membrane, neuropatia periferica, vasculite diffusa, e, meno frequentemente, polmonite interstiziale e disturbi endocrini. Alcuni pazienti possono sviluppare tumori maligni dell'apparato linfatico ed epatici, che in genere si manifestano come complicazioni tardive. La CM si associa a infezioni e a malattie immunologiche diverse. Quando è isolata, la CM può essere una malattia distinta, la cosiddetta CM "essenziale". L'eziopatogenesi della CM non è stata definita completamente. È stato suggerito che l'infezione da virus dell'epatite C (HVC) abbia un ruolo causale, in associazione ad altri fattori genetici e/o ambientali. Inoltre, la CM può associarsi ad altre infezioni o a disturbi immunologici, come l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o la sindrome di Sjögren. La diagnosi si basa sui segni clinici e sui dati di laboratorio. Le caratteristiche principali della malattia comprendono la presenza di crioglobuline miste circolanti, i bassi livelli di C4 e la porpora cutanea ortostatica. Il segno patologico tipico è la vasculite leucocitoclastica che interessa i vasi sanguigni di medie dimensioni e, più spesso, quelli di piccole dimensioni. Le diagnosi differenziali si pongono con varie patologie neoplastiche, infettive e sistemiche, in particolare l'epatite autoimmune, la sindrome di Sjögren (si veda questo termine), la poliartrite e i linfomi a cellule B. Il trattamento di prima linea della CM dovrebbe focalizzarsi sullo sradicamento della infezione da HCV, con una terapia combinata a base di interferone e ribavirina. Le terapie patogenetiche (immunosoppressori, corticosteroidi e/o plasmateresi) devono essere adattate a ogni paziente a seconda dell'evoluzione e della gravità dei segni clinici. Si raccomanda il monitoraggio a lungo termine di tutti i pazienti affetti da CM, per garantire una diagnosi tempestiva e il trattamento delle complicazioni che possono portare al decesso. La prognosi complessiva è meno buona nei pazienti affetti da malattie renali, insufficienza epatica, malattia linfoproliferativa e tumori maligni. *Autore: Prof. C. Ferri (settembre 2008)*: Tratto da Mixed cryoglobulinemia. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:25.

Laboratori

Diagnosi immunologica della crioglobulinemia mista Policlinico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale

Crioglobulinemia primitiva

Vedere: Crioglobulinemia mista

Crioglobulinemia semplice

ORPHA91139

La crioglobulinemia (monoclonale) semplice o crioglobulinemia tipo 1 consiste nella presenza nel siero di un isotipo o di una sottoclasse di immunoglobuline (Ig), che precipitano

reversibilmente al di sotto dei 37 °C. La prevalenza non è nota. Questa malattia sierologica si associa quasi sempre ad alcune malattie ematologiche, di solito la discrasia delle cellule B (mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenström, o leucemia linfocitica cronica; si vedano questi termini). La crioglobulinemia tipo 1 è spesso asintomatica, anche se i pazienti possono sviluppare acrosianosi, emorragia retinica, il fenomeno di Raynaud e trombosi arteriosa. Questi sintomi possono essere espressione di una sindrome da iperviscosità secondaria agli elevati livelli di crioglobuline monoclonali. Il crioprecipitato nella crioglobulinemia tipo 1 è di solito formato da IgG o IgM, anche se sono stati osservati raramente casi di crioprecipitazione di IgA e, ancora più eccezionalmente, di catene leggere proteiche. Le crioglobuline tipo 1 si associano alla mancanza del fattore reumatoide (FR) e non attivano facilmente il complemento. I processi patogenetici nella crioglobulinemia semplice di solito sono correlati alle malattie linfoproliferative concomitanti. I meccanismi della crioprecipitazione sono stati studiati in modo non esaustivo, anche se possono essere collegati in parte alla struttura delle catene leggere e pesanti della componente delle immunoglobuline. La diagnosi si basa sul riscontro delle crioglobuline che vengono separate dai campioni ematici, dai coaguli e dal siero (a 37 °C), e sull'isolamento delle crioglobuline e sulla determinazione del criocritico (a 4 °C). La composizione delle Ig viene determinata di solito con la semplice diffusione in un gel di agarosio o con l'immunolettroforesi (a 37 °C per evitare la precipitazione e la perdita delle crioglobuline durante le operazioni). La diagnosi differenziale più importante si pone con la crioglobulinemia mista (MC tipo 2-3; si vedano questi termini). La crioglobulinemia tipo 1 e la MC tipo 2-3 sono entità clinico-sierologiche diverse. A differenza della crioglobulinemia semplice, il crioprecipitato nella MC tipo 2-3 è composto da immunocomplessi che contengono IgG policlonali e IgM mono- (tipo 2) o policlonali (tipo 3). I pazienti affetti da crioglobulinemia semplice non presentano i sintomi e i segni sierologici tipici della vasculite (positività al FR e bassi livelli di complemento C4) che caratterizzano i pazienti affetti da MC. Il decorso clinico, il trattamento e la prognosi della crioglobulinemia tipo 1 dipendono dalla malattia di base. I pazienti affetti da una gammopatia monoclonale benigna di entità significativa sono di solito asintomatici o presentano una malattia di lieve entità. Il trattamento con la plasmaferesi, con/senza steroidi e/o immunosoppressori è utile nei pazienti affetti con crioglobulinemia semplice, che presentano una sindrome da iperviscosità clinicamente manifesta. Nei pazienti affetti da neoplasie maligne delle cellule B, la chemioterapia può risolvere questa patologia sierologica. *Autore: Prof. C. Ferri (ottobre 2008)*.

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale

Crioglobulinemia, tipo 1

Vedere: Crioglobulinemia semplice

Criptococcosi

ORPHA1546

La criptococcosi è un'infezione micotica cosmopolita dovuta al *Cryptococcus neoformans*. L'incidenza annuale è stata stimata tra 1/5.000 e 1/50.000, a seconda della regione geografica. I principali bersagli dell'infezione sono i pazienti immunodeficienti. La criptococcosi polmonare primitiva è di solito asintomatica, ma si diffonde all'interno dell'organismo, in particolare nel sistema nervoso centrale, dove provoca meningoencefalite. È frequente l'infezione mucocutanea. Il *Cryptococcus neoformans* è un lievito incapsulato che si riproduce per gemmazione. È presente in grosse quantità nel suolo, nella frutta, nel latte, e negli escrementi dei piccioni. L'infezione viene contratta attraverso le vie respiratorie e la via digestiva, raramente attraverso la cute, e si diffonde nell'organismo attraverso il sangue e il sistema linfatico. Non avviene mai la trasmissione interumana. La diagnosi si effettua attraverso l'identificazione del lievito incapsulato nel liquido cerebro-

spinale e negli altri organi colpiti, o sulle colture. La diagnosi differenziale si pone con le altre specie di *Cryptococcus*. Le lesioni vengono sterilizzate con l'amfotericina B e i nuovi farmaci antimicotici (triazoli). Il trattamento deve essere continuato finché il paziente resta immunodeficiente. La prognosi è di solito buona se il trattamento è appropriato. *Autore: Dott. A. Detry (ottobre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Criptosporidiosi

ORPHA1549

La criptosporidiosi è una malattia dei protozoi causata da piccoli coccidi, ad esempio il *Cryptosporidium spp.*, che colonizzano le cellule epiteliali umane e animali. La criptosporidiosi non è una malattia rara: i tassi di infezione variano tra 0,6 e 2% nei Paesi industrializzati e tra 4 e 32% nei Paesi in via di sviluppo. Colpisce i soggetti di tutte le età. È una malattia cosmopolita, che può presentarsi sporadicamente o in forma epidemica (attraverso la contaminazione dei serbatoi di acqua o delle piscine, o attraverso la trasmissione interumana diretta o il contatto con animali infetti, ecc.). La malattia può rimanere asintomatica o manifestarsi come gastroenterite nei soggetti immunocompetenti. Nei pazienti immunocompromessi la sintomatologia comprende invece diarrea grave, che può essere coleriforme e richiedere diversi mesi di alimentazione parenterale. Le specie principali che colpiscono l'uomo sono il *Cryptosporidium hominis*, che produce infezioni limitate all'uomo, e il *Cryptosporidium parvum*, che infetta anche altri mammiferi (bovini, ovini). I parassiti hanno un ciclo asessuale all'interno delle cellule intestinali e, successivamente, un ciclo sessuale che porta alla produzione di oocisti infettive. Gli uomini vengono infettati attraverso l'ingestione delle oocisti. Sia l'individuazione dei parassiti nelle feci, sia l'analisi delle biopsie intestinali sono utili per la diagnosi. Le diagnosi differenziali si pongono con le malattie dovute ad altri coccidi, come la ciclosporososi (si veda questo termine). Nessuna terapia è al momento efficace al 100%. Alcuni trattamenti come la paromomicina e il nitazoxamide sono tuttavia parzialmente efficaci. La terapia a base di rifaximina sembra al momento quella più efficace. La prevenzione mira a ridurre il rischio di contaminazione da oocisti, rispettando le raccomandazioni sull'igiene alimentare e evitando l'ingestione di cibo o di acqua potenzialmente contaminati dalle feci. Lo stato immunologico dei pazienti e la gravità e la prognosi dell'infezione da *Cryptosporidium* sono strettamente correlati. La criptosporidiosi può portare a morte, quando l'infezione insorge in un soggetto immunocompromesso, mentre può essere benigna nei soggetti immunocompetenti. *Autore: Dott. A. Detry (ottobre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Criptomicrotia - brachidattilia - anomalie dei dermatoglifi

ORPHA1547

MIM: 123560

È stata descritta una rara combinazione di malformazioni in una madre e suo figlio: criptomicrotia bilaterale, brachitelomesofalangia, unghie delle dita dei piedi ipoplasiche e un eccesso di disegni ad arco sui polpastrelli. La madre e il figlio avevano un cariotipo e un quoziente intellettivo normali. Le falangi medie e distali delle dita II-V erano corte. Il figlio presentava alla nascita scroto e pene bifido senza ipospadia. Probabilmente si tratta di una condizione autosomica dominante. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

CRMO giovanile

Vedere: Osteomielite multifocale ricorrente cronica, forma giovanile

Cromosoma 10 ad anello

ORPHA1438

La sindrome del cromosoma 10 ad anello è caratterizzata da ritardo mentale, della crescita e diversi dismorfismi. Sono stati descritti meno di 20 casi. Le principali caratteristiche sono il basso peso alla nascita, la microcefalia, il naso grande con narici prominenti, l'ipertelorismo, lo strabismo, i capezzoli distanziati, la piega palmare trasversale e la clinodattilia. In alcuni casi erano presenti una cardiopatia congenita, idronefrosi o un'ipoplasia renale. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Cromosoma 14 ad anello

ORPHA1440

La sindrome del cromosoma 14 ad anello è caratterizzata da ritardo mentale, anomalia della pigmentazione cutanea e retinica, epilessia e dismorfismi, compreso l'occipite piatto, l'epicanto, le rime palpebrali oblique verso il basso, il setto nasale piatto, le narici anteverse, il collo corto e le orecchie grandi a bassa attaccatura. È stata descritta in circa 50 pazienti. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del cromosoma 14 ad anello

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. ZOLLINO Marcella

Associazioni

RING 14 - Associazione Internazionale Ring 14 per la Ricerca sulle Malattie Neurogenetiche Rare - ONLUS
SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche
AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Cromosoma 20 ad anello

ORPHA1444

La sindrome del cromosoma 20 ad anello è caratterizzata da una forma caratteristica di epilessia. La prevalenza non è nota, ma sono stati descritti più di 50 casi. In rapporto alle dimensioni del segmento cromosomico deletato e del mosaicismismo associato, questa anomalia può causare macrocefalia, ritardo mentale lieve-moderato e disturbi comportamentali. In rari casi sono state osservate malformazioni cerebrali, renali o cardiache. Inizialmente, lo sviluppo psicomotorio è normale, così come la crescita prenatale e postnatale. Non sono presenti dismorfismi di rilievo, anche se in alcuni pazienti sono stati osservati strabismo, micrognazia, rime palpebrali oblique e anomalie delle orecchie. Il quadro convulsivo consiste in convulsioni parziali e complesse, di solito con progressione verso le convulsioni generalizzate toniche o tonico-cloniche. L'epilessia è presente pressoché in tutti i casi prima dei 3 anni, ma può insorgere anche in epoca neonatale. I segni tipici sono l'epilessia dei lobi frontali, gli attacchi di panico e le allucinazioni. Gli attacchi di panico compaiono a partire dall'infanzia. Nella prima infanzia l'elettroencefalogramma è caratterizzato da un'attività a onde lente, theta-ritmiche, con picchi, in assenza di altri segni clinici (convulsioni elettriche interictali). L'epilessia colpisce soprattutto le regioni frontali. Gli episodi epilettici non convulsivi provocano una degradazione cognitiva progressiva, che può esitare in un grave ritardo mentale. L'epilessia associata al cromosoma 20 ad anello è spesso resistente, in parte o completamente, alle terapie mediche e chirurgiche. Il cromosoma ad anello è un'anomalia cromosomica: l'estremità del braccio corto si unisce con l'estremità del braccio lungo. Di solito, nella formazione dell'anello si perde parte del materiale cromosomico della regione

subtelomerica di una o di entrambe le braccia. I cromosomi ad anello sono instabili: durante la mitosi, l'anello può perdersi o duplicarsi. Di conseguenza, le persone che possiedono un cromosoma ad anello hanno un cariotipo a mosaico, con cellule normali, cellule con il cromosoma ad anello, cellule con monosomia e/o cellule con anelli riarrangiati o duplicati. La percentuale dei diversi tipi di cellule può variare nel tempo. La maggior parte dei pazienti (non tutti) possiede un cromosoma ad anello privo della regione distale 20q (monosomia 20q terminale). Il meccanismo che causa le crisi epilettiche non è noto, anche se è verosimile che siano implicati nella patogenesi due geni dell'epilessia (CHRNA4 e KCNQ2), localizzati nella regione subtelomerica 20q. *Autore: Prof. A. Verloes (ottobre 2006)*.

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche
AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

CSID

Vedere: Deficit congenito di sucrali-isomaltasi

Cuore "criss-cross"

ORPHA1461

Il cuore "criss-cross" è una rara anomalia cardiaca congenita, caratterizzata dall'incrocio degli afflussi dei due ventricoli, dovuto a un'apparente torsione del cuore attorno al suo asse longitudinale. Caratteristiche comuni sono l'ipoplasia della valvola tricuspide e del ventricolo destro, e la stenosi polmonare. Non sono note le basi genetiche del difetto o altri eventuali meccanismi implicati in questa anomalia dello sviluppo. La frequenza del cuore "criss-cross" non supera l'8/1.000.000. I pazienti sono, nella maggior parte dei casi, neonati con cianosi e soffio sistolico. La diagnosi è posta precocemente con ecocardiografia bidimensionale. La caratteristica diagnostica è l'incrocio degli assi lunghi delle valvole atrioventricolari, come si riscontra nella proiezione sottocostale-asse lungo, oppure in quella coronale. Il trattamento è inizialmente palliativo, con la creazione di uno shunt sistemico-polmonare, che aumenta il flusso ematico nel polmone e riduce la cianosi. Successivamente, nella maggior parte dei casi, si procede per stadi verso un intervento tipo Fontan. Alcuni pazienti sono candidati ad una correzione biventricolare. La diagnosi prenatale può essere effettuata con l'ecocardiografia fetale. *Autore: Dott. S. Sanders (febbraio 2003)*.

Associazioni

GECA - Associazione Giovani e Cuore Aritmico - ONLUS

Cutis gyrata - acanthosis nigricans - craniosinostosi

ORPHA1555

MIM: 123790

L'associazione tra cutis gyrata, acanthosis nigricans e craniosinostosi o sindrome di Beare-Stevenson è stata descritta solo in 6 pazienti che presentavano difetti craniofacciali e delle orecchie e anomalie della cute consistenti in cutis gyrata, acanthosis nigricans e appendici cutanee, anomalie anogenitali e radice ombelicale prominente. Le pieghe cutanee hanno un aspetto corrugato. La cutis gyrata interessa in modo variabile il cuoio capelluto, la fronte, il viso, la regione preauricolare, il collo, il tronco, il palmo delle mani e la pianta dei piedi e, in un caso, parzialmente le grandi labbra. La craniosinostosi era presente in 4 dei 6 casi noti, con cranio a trifoglio in 3 e disostosi craniofacciale in 2. I 6 casi erano sporadici. L'età paterna avanzata ha suggerito un'origine de novo da mutazione autosomica dominante, che è stata localizzata sul cromosoma 10q26 correlata con una mutazione del recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR2). Tuttavia, dato che 2 dei 5 pazienti esaminati non presentavano mutazioni in FGFR2, è probabile esista eterogeneità genetica. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Beare-Stevenson cutis gyrata (gene FGFR2)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome di Beare-Stevenson cutis gyrata (gene FGFR2)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare delle craniosinostosi (geni FGFR3 e FGFR2)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Cutis laxa

ORPHA209

La cutis laxa (CL) è una malattia del tessuto connettivo ereditaria o acquisita caratterizzata da pelle rugosa, ridondante e anelastica associata con anomalie scheletriche e dello sviluppo e, in alcuni casi, con interessamento sistemico grave. La maggior parte dei casi di CL è ereditaria, con prevalenza alla nascita stimata intorno a 1/1.000.000 e solo 200 famiglie circa riportate ad oggi in letteratura. Sono state descritte molte forme di CL ereditaria, differenziate sulla base della modalità di trasmissione e sulle differenze nell'estensione del coinvolgimento degli organi interni, associati con altre anomalie e gravità della patologia. I tipi autosomici recessivi di CL (ARCL) sembrano essere le forme più comuni con due sottotipi descritti: ARCL1 e ARCL2 (si vedano questi termini). L'ARCL1 è la forma più grave di CL con coinvolgimento generalizzato che porta a complicazioni potenzialmente letali (atelectasia polmonare ed enfisema, anomalie vascolari, diverticoli del tratto gastrointestinale e genitourinario). L'ARCL2 sembra coprire uno spettro di patologie variabili per gravità dalla sindrome della pelle rugosa (si veda questo termine) alla malattia più grave associata a ritardo di crescita e dello sviluppo psicomotorio e ad anomalie scheletriche (ARCL2 classica, tipo Debré; si veda questo termine). La sindrome di De Barys e la gerodermia osteodisplastica (si vedano questi termini) mostrano una significativa sovrapposizione fenotipica con la ARCL2. La sindrome del corno occipitale (cutis laxa legata al cromosoma X (XRCL)) è molto simile alla ARCL2, anche se diversi pazienti presentano un fenotipo più grave con coinvolgimento sistemico. La CL autosomica dominante (ADCL) è generalmente una patologia lieve cutanea ma, in alcuni casi, sono state notate manifestazioni sistemiche (ernie, anomalie delle valvole cardiache, manifestazioni cardiovascolari, diverticoli gastrointestinali ed enfisema). Anche se l'eziologia sottostante rimane sconosciuta in molti pazienti con la forma ereditaria di CL, diversi geni sono stati implicati: FBLN5, EFEMP2 e LTBP4 nella ARCL1, ATP6V0A2 e PYCR1 nella ARCL2, ed ELN e FBLN5 nella ADCL. Mutazioni in omozigosi della ELN sono state identificate in 4 pazienti con una ARCL. La diagnosi è spesso problematica per la considerevole sovrapposizione clinica tra le forme ereditarie. L'approccio diagnostico dovrebbe includere un dettagliato esame obiettivo, la raccolta della storia familiare, una indagine scheletrica, la valutazione dello sviluppo, studi di imaging, analisi istologiche, test di funzionalità epatica e analisi biochimiche, ecografia renale e valutazione oftalmologica e cardiaca. La maggiore diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Ehlers-Danlos (si veda questo termine), ma manifestazioni cutanee simili possono anche essere presenti in pazienti con sindrome di Williams, pseudoxanthoma elasticum, sindrome di Hutchinson Gilfor, sindrome di Barber Say, sindrome di Costello, sindrome Cardiofaciocutanea e sindrome di Kabuki (si vedano questi termini). Le forme ereditarie di CL dovrebbero essere distinte dalle forme acquisite di CL che sono generalmente precedute da orticaria, angioedema, malattia infiammatoria cutanea locale o generalizzata, o reazioni di ipersensibilità ai farmaci. La corretta diagnosi delle forme ereditarie è essenziale per fornire una corretta consulenza genetica alle famiglie affette. La diagnosi prenatale è possibile mediante analisi molecolare nelle famiglie nelle quali l'anomalia genetica è stata identificata. Non esiste

un trattamento efficace per la CL e la gestione è sintomatica. La chirurgia plastica non è generalmente indicata per le manifestazioni cutanee delle forme ereditarie. La prognosi è variabile, da un andamento generalmente fatale durante l'infanzia per l'ARCL1 ad una aspettativa di vita normale nelle forme meno gravi. *Autori: Dott. E. Morava, Dott. M. Guillard, Dott. D.J. Leiber e Dott. R.A. Wevers (luglio 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Cutis laxa - osteoporosi

Vedere: Sindrome di Sakati-Nyhan

Cutis marmorata telangectasica congenita

ORPHA1556

MIM: 219250

La cutis marmorata telangectasica congenita (CMTC) è un'anomalia vascolare congenita localizzata o generalizzata che si manifesta con cute tipicamente marmorea, con una colorazione che varia tra il blu lucido al colore porpora acceso, telangectasia ramificata neviforme, flebectasia e, in alcuni casi, ulcerazione e atrofia della cute infetta. Sono stati descritti circa 300 casi; la malattia può colpire sia i maschi che le femmine. Nel 90% dei casi, le anomalie della cute sono presenti alla nascita o poco dopo e possono diventare più marcate durante le prime settimane. La malattia si presenta con una caratteristica rete di capillari, localizzata o generalizzata, di solito asimmetrica, di colore blu-violetto. Le alterazioni della cute consistono in lievi anomalie diffuse dei capillari, senza atrofia, fino a interessare ampie regioni atrofiche o ulcerate e reticolate di colore porpora. Le lesioni cutanee compaiono con maggiore frequenza sulle gambe, più raramente sulle braccia e sul tronco e, molto raramente, sul viso e sul cuoio capelluto. Oltre il 50 % dei pazienti presenta anomalie associate e/o extracutanee (sindrome CMTC-macrocefalia; si veda questo termine); sono molto comuni anche le asimmetrie del corpo (ipotrofia o ipertrofia di una estremità affetta) e le lesioni vascolari (malformazioni capillari). Altre anomalie associate sono i disturbi neurologici (ritardo psicomotorio, crisi e ipotonia), le anomalie oculari (distacco della retina e glaucoma congenito), la sindattilia e la macrocefalia. La malattia può associarsi alla sindrome di Adams-Oliver (si veda questo termine). Il quadro istopatologico spesso non è specifico, oppure evidenzia capillari e vene dilatate a livello del derma. L'eziologia non è ancora nota. Si tratta di una malattia sporadica, ma si ritiene che in alcune famiglie abbia un'origine genetica. La diagnosi è clinica. Se la malattia colpisce la testa, è necessario effettuare esami neurologici e oculistici. Le possibili anomalie associate devono essere ricercate ed escluse con un attento esame clinico. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Klippel-Trénaunay, la sindrome di Sturge-Weber, la sindrome di Bockenheimer, le malformazioni capillari a macchie color "vino Porto" e la CMTC-macrocefalia (si vedano questi termini). La persistenza delle alterazioni del derma con arrossamenti localizzati caratterizza la CMTC e la differenza dalla cutis marmorata fisiologica. Di solito non è necessaria nessuna cura. La terapia con laser è stata utilizzata in molti pazienti con CMTC persistente, con risultati variabili. La prognosi è di solito buona, con tendenza al miglioramento clinico durante l'infanzia fino alla completa guarigione. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Cutis verticis gyrata - ritardo mentale

ORPHA1557

MIM: 219300

L'associazione tra cutis verticis gyrata e ritardo mentale è una malattia rara neurodermatologica. La prevalenza è stata stimata in 1/100.000 maschi e in 2,6 per 10 milioni di femmine, ma si pensa interessi dall'1 al 5% dei pazienti istituzionalizza-

ti con ritardo mentale. Alla sindrome sono stati associati siti fragili cromosomici, soprattutto sui cromosomi X, 9, 10 e 12. La cutis verticis gyrata è caratterizzata dalla presenza di pieghe e solchi sul cuoio capelluto, che non regrediscono con la pressione o con la trazione. Il quadro clinico comprende anche la microcefalia, il ritardo mentale e, alcune volte, l'epilessia e la tetraplegia spastica. La RMN evidenzia atrofia corticale e sottocorticale in alcuni pazienti, con ventricolomegalia o polimircogiria in altri. In uno dei pazienti osservati, era presente criptorchidismo associato ad un ipogonadismo ipergonadotropo. In una famiglia con 5 maschi in 3 fratrie su 2 generazioni la cutis verticis gyrata e il ritardo mentale si associavano a aplasia della tiroide, ma è stato esaminato in dettaglio solo il

probando. Anche se in questa famiglia è probabile una eredità legata all'X, la maggior parte degli altri casi di cutis verticis gyrata e di ritardo mentale era sporadica con probabile eredità autosomica dominante. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

CVID

Vedere: Immunodeficienza comune variabile

D

Deficit C2

Vedere: Deficit del componente 2 del complemento

Deficit cognitivo - obesità del tronco - distrofia retinica - micropene

Vedere: Sindrome MORM

Deficit combinato degli ormoni ipofisari, forme genetiche

ORPHA95494

MIM: 182230

Laboratori**Diagnosi molecolare del deficit combinato di ormoni pituitari (gene PROP1)**

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Deficit combinato degli ormoni ipofisari, non acquisito, non sindromico

ORPHA467

MIM: 262600

L'ipopituitarismo congenito è caratterizzato da deficit multiplo degli ormoni ipofisari, come il deficit dell'ormone somatotropo, tireotropo, lattotropo, corticotropo o gonadotropo, causato da mutazioni dei fattori di trascrizione coinvolti nell'ontogenesi dell'ipofisi. L'ipopituitarismo congenito ha bassa incidenza rispetto a quella dell'ipopituitarismo secondario ad adenomi ipofisari, alla chirurgia transfenoidale o alla radioterapia. L'incidenza stimata dell'ipopituitarismo congenito è compresa tra 1/3000 e 1/4000 nascite. La presentazione clinica varia in relazione al tipo e alla gravità dei deficit e all'età della diagnosi. Se non trattato, i sintomi principali includono bassa statura, disturbi cognitivi e pubertà ritardata. La diagnosi di deficit combinato degli ormoni ipofisari (CPHD) deve essere sospettata dopo aver escluso le cause evidenti di ipopituitarismo (tumori della sella turcica, ipopituitarismo postchirurgico o indotto da radioterapia). Uno screening clinico, biologico e radiologico è fondamentale per determinare al meglio quale fattore di trascrizione dovrebbe essere indagato. La conferma della diagnosi avviene tramite sequenziamento diretto dei geni dei fattori di trascrizione. L'ipopituitarismo congenito è causato da mutazioni di diversi geni che codificano per i fattori di trascrizione. Il fenotipo varia a seconda del fattore di trascrizione coinvolto: PROP1 (deficit degli ormoni somatolattotropo, tireotropo, gonadotropo e a volte corticotropo; iperplasia e ipoplasia ipofisaria), POU1F1 (carenza degli ormoni somatolattotropo e tireotropo, ipoplasia ipofisaria), HESX1 (carenze ipofisarie variabili, displasia setto-ottica), e meno frequentemente LHX3 (deficit degli ormoni somatolattotropo e gonadotropo, limitazioni nella rotazione del capo e del collo) e LHX4 (deficit ipofisari variabili, ectopia della neuroipofisi, anomalie dell'encefalo). È necessaria un'appropriate integrazione delle carenze ormonali. È fondamentale il monitoraggio a lungo termine poiché i pazienti sviluppano nuove carenze (per esempio un esordio tardivo di deficit dell'ormone corticotropo in pazienti con mutazioni di PROP1). I modelli di trasmissione variano con i fattori e la mutazione coinvolti (trasmissione recessiva per PROP1 e LHX3, dominante per LHX4, autosomica recessiva per POU1F1 e HESX1). Il trattamento è equivalente a quello dei pazienti senza deficit ipo-

fisari, se intrapreso immediatamente dopo la conferma della diagnosi e seguito da un follow-up specifico. *Autori: F. Castinetti & T. Brue (marzo 2008)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare dei deficit ipofisari multipli congeniti**

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Associazioni

ANIPI - Associazione Portatori Patologie Ipofisarie

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Deficit combinato dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K

ORPHA98434

MIM: 277450

Il deficit combinato ereditario dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K (VKCFD) è una malattia della coagulazione dovuta a livelli variabilmente bassi dei fattori di coagulazione II, VII, IX e X, ma anche di anticoagulanti naturali come la proteina C, la proteina S e la proteina Z. La prevalenza non è nota, anche se finora sono state descritte meno di 30 famiglie affette. I sintomi emorragici variano da lievi a gravi, spesso mettono a rischio la vita del paziente, si presentano a livello della cute e delle mucose spontaneamente o nel corso di interventi chirurgici. I casi gravi sono caratterizzati da un esordio prenatale. Sono presenti anche diversi sintomi non ematologici, come anomalie scheletriche e dello sviluppo (ossa lunghe punteggiate, accorciamento delle falangi distali delle dita delle mani, osteoporosi e disturbi simili allo pseudoxantoma elastico). Il VKCFD è una malattia autosomica recessiva dovuta alle mutazioni dei geni che codificano o per la gamma-glutamyl carbossilasi (GGCX; 2p12) o per la subunità 1 del complesso della vitamina K 2,3-epossido reduttasi (VKORC1; 16p11.2). Queste due proteine sono necessarie alla gamma-carbossilazione, un'alterazione post-sintetica che permette alle proteine della coagulazione di manifestare la propria funzione. Le anomalie scheletriche e dello sviluppo osservate nel VKCFD sono il risultato di un difetto della gamma-carbossilazione in alcune proteine non emostatiche. La diagnosi del VKCFD si pone solo per esclusione, differenziando la malattia dalle forme acquisite associate a un malassorbimento intestinale della vitamina K nei pazienti con malattie infiammatorie dell'intestino o con celiachia (si vedano questi termini), cirrosi epatica o in seguito a ingestione accidentale di warfarin e superwarfarin. Dopo l'esclusione delle altre cause, la diagnosi di VKCFD è sospettata in caso di sanguinamenti eccessivi e riduzione dei livelli dei fattori della coagulazione. È confermata dalle analisi molecolari. La diagnosi differenziale si pone con le altre malattie congenite della coagulazione come i deficit dei fattori II, VII, IX (emofilia B) e X, il deficit combinato dei fattori VII e X (si vedano questi termini) e le anomalie acquisite della coagulazione dovute alla presenza di autoanticorpi (emofilia acquisita e deficit del fattore VII dovuto alla presenza di autoanticorpi contro il fattore VII). Deve essere proposta la consulenza genetica alle famiglie affette, anche se in genere non sono consigliati i test genetici prenatali. La somministrazione di vitamina K durante il terzo trimestre di gravidanza può essere utile per le donne per cui si sospetta un figlio affetto dal VKCFD. La somministrazione (per os o endovena) di vitamina K è la terapia di elezione per la forma sintomatica di VKCFD. È utile la somministrazione di plasma e di concentrati di complesso protrombinico durante gli interventi chirurgici o gli episodi emorragici gravi. Inoltre, un'opzione terapeutica alternativa per gli interventi chirurgici e i sanguinamenti gravi è la combinazione tra FVIII attivato ricombinante (eptacog alfa attivato) e supplementi di vitamina K. La prognosi generale è buona e, in presenza di una terapia efficace, il VKCFD ha un impatto minimo sulla qualità della

vita dei pazienti affetti. *Autori: Dott. M. Napolitano, Dott. M. Lapecorella e Prof. G. Mariani (2010)*. Tratto da Hereditary combined deficiency of the vitamin K-dependent clotting factors. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5:21.

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Deficit combinato dei fattori II, VII, IX e X

Vedere: Deficit combinato dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K

Deficit combinato del fattore V e del fattore VIII

ORPHA35909

MIM: 227300

Il deficit combinato del fattore V e del fattore VIII è una malattia emorragica ereditaria dovuta alla riduzione dell'attività e dell'antigene di entrambi i fattori V e VIII (FV e FVIII), che causa sintomi emorragici lievi o moderati. La prevalenza è stimata tra 1/100.000 e 1/1.000.000. La malattia è più frequente nell'area del Mediterraneo e nelle aree in cui sono comuni i matrimoni consanguinei. Il deficit combinato del fattore V e del fattore VIII può esordire a tutte le età. I sintomi più comuni sono l'epistassi, le ecchimosi, la menorragia e i sanguinamenti successivi agli interventi chirurgici e al parto. Possono presentarsi ematomi ed ematomi muscolari. I sintomi sono di solito lievi. Il deficit combinato del fattore V e del fattore VIII è dovuto sia alle mutazioni del gene LMAN1 (cromosoma 18q21), che del gene MCFD2 (cromosoma 2). Il gene LMAN1 codifica per ERGIC-53, una lectina transmembrana, mentre MCFD2 codifica per una proteina 'EF-hand'. Il complesso proteico ERGIC-53/MCFD2 funziona come recettore che facilita il trasporto dei fattori della coagulazione V e VIII dal reticolo endoplasmatico all'apparato di Golgi. In circa il 70% dei casi sono state osservate mutazioni non senso di LMAN1 e in circa il 30% dei casi mutazioni non senso e missenso di MCFD2. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sulla misurazione dei livelli dei fattori V e VIII e sul prolungamento dei tempi di tromboplastina parzialmente attivata e di protrombina. I livelli dei fattori V e VIII variano dall'1 al 46%, ma in genere sono compresi tra il 5 e il 30%. La presa in carico ha l'obiettivo di controllare le emorragie e prevede trattamenti con plasma fresco congelato e la somministrazione di desmopressina. La prognosi è favorevole per le forme lievi della malattia. I pazienti affetti dalle forme gravi devono essere trattati presso centri specializzati. *Autore: Prof. J. Goudemand (ottobre 2009)*.

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Deficit combinato di FV e FVIII

Vedere: Deficit combinato del fattore V e del fattore VIII

Deficit combinato di insulina, fattore di crescita epidermico (EGF), fattore 1 di crescita insulino-simile (IGF1)

Vedere: Lipodistrofia da deficit dei fattori di crescita peptidici

Deficit combinato di prosaposina

Vedere: Encefalopatia da deficit di prosaposina

Deficit completo di ipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasi

Vedere: Sindrome di Lesch-Nyhan

Deficit congenito del fattore di Stuart

Vedere: Deficit congenito del fattore X

Deficit congenito del fattore intrinseco

ORPHA332

MIM: 243320

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit congenito del fattore intrinseco

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Deficit congenito del fattore V

ORPHA326

MIM: 227400

Il deficit congenito del fattore V è una malattia emorragica ereditaria dovuta alla diminuzione dei livelli plasmatici del fattore V (FV), caratterizzata da sintomi emorragici lievi-gravi. La prevalenza delle forme omozigoti è stimata in 1/1.000.000. I due sessi sono interessati in uguale misura. Il deficit congenito di FV può esordire a tutte le età, ma le forme più gravi si evidenziano precocemente. Sono comuni l'epistassi, le ecchimosi, il sanguinamento delle mucose e dei tessuti molli e l'emartro. Sono frequenti le emorragie importanti durante o dopo gli interventi chirurgici, al parto o dopo traumi. Le donne possono presentare menorragia. Nelle forme gravi, esiste il rischio di emorragie intracraniche, polmonari o gastrointestinali. La gravità dei sintomi emorragici dipende dai livelli di FV. Il deficit congenito di FV è dovuto alle mutazioni del gene F5 (1q23) che controlla la produzione plasmatica di FV. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sull'allungamento del tempo di protrombina e del tempo di tromboplastina parzialmente attivata (TP e TTPa) e sulla diminuzione dei livelli di FV dosati mediante PT. Il tempo di sanguinamento (BT) può essere prolungato. Sono disponibili indagini molecolari, anche se esse non sono di solito necessarie per la diagnosi. La diagnosi differenziale si pone con il deficit del fattore VIII e con il deficit combinato del fattore V e del fattore VIII (si vedano questi termini). Non sono disponibili concentrati di FV e pertanto il plasma fresco congelato (PFC) rappresenta l'unico trattamento disponibile. Nei casi acuti di emorragia grave, può essere utile l'integrazione con concentrati piastrinici. La prognosi è buona se la diagnosi è precoce e il trattamento è adeguato. *Autore: Prof. J. Goudemand (ottobre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit congenito del fattore V

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare e biochimica della malattia piastrinica del pool vuoto

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Diagnosi molecolare del deficit congenito del fattore V (gene F5)

GENETICLAB Srl, NOVENTA VICENTINA (VI)
Dr. LAPUCCI Cristina

Diagnosi molecolare del deficit congenito del fattore V

BIOAESIS, JESI (AN)
Dr. BIANCHI Daniela, Dr. SIMONETTI Emanuela, Dr. TROZZI Caterina

Diagnosi molecolare del deficit congenito del fattore V

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)
Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Deficit congenito del fattore VII

ORPHA327

MIM: 227500

Il deficit congenito del fattore VII è una malattia ereditaria emorragica rara, causata dalla riduzione/assenza di questo fattore della coagulazione. La prevalenza è circa 1/300.000 casi. L'espressione clinica è molto variabile e non è stata osservata nessuna relazione consistente tra la gravità della sindrome emorragica e i livelli residui di attività di FVII. Il quadro clinico può essere molto grave, con emorragie cerebrali o emarto ricorrente precoce, oppure moderato con emorragie della cute e delle mucose (epistassi, metrorragia) o emorragie provocate da interventi chirurgici. Diversi soggetti sono completamente asintomatici nonostante un livello molto basso di FVII. La malattia è trasmessa in maniera autosomica recessiva ed è causata dalle mutazioni del gene F7 (13q34), che codifica il FVII. Solo gli omozigoti o gli eterozigoti composti sviluppano la sindrome emorragica; gli eterozigoti sono asintomatici. Oltre 250 mutazioni e 6 polimorfismi sono stati associati a un aumento o a una diminuzione dei livelli di FVII nel plasma. Recentemente sono stati documentati grossolani riarrangiamenti genomici che potrebbero causare una percentuale degli alleli correlati alla malattia fino ad oggi non ancora identificati. La diagnosi viene confermata dai test cromometrici che rivelano i livelli di attività del FVII inferiori a quelli del plasma normale (valori che oscillano tra il 70 e il 140%). Il deficit è di solito sintomatico solo quando i valori sono inferiori al 30%. La diagnosi differenziale si pone con l'insufficienza epatocellulare, l'ipoavitaminosi K, il deficit acquisito di FVII associato a sepsi grave e, più raramente, con la presenza di autoanticorpi rivolti contro il FVII. A causa della marcata eterogeneità dei fenotipi (compresi i soggetti asintomatici), la consulenza genetica dipende dalle conseguenze cliniche della malattia sulla famiglia del soggetto affetto. Solo quando il primo figlio è affetto da una forma grave, i medici propongono la diagnosi prenatale nelle successive gravidanze. È possibile la terapia sostitutiva del FVII concentrato oppure del FVII attivo ricombinante (eptacog alfa), ma resta difficile stabilire le indicazioni da seguire prima di un intervento chirurgico nei pazienti paucisintomatici o asintomatici. La prognosi è buona, ad eccezione delle forme gravi che non possono ricevere la profilassi sostitutiva a lungo termine. *Autore: Dott. M. Gian-sily-Blaizot (maggio 2009)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare e biochimica del deficit congenito del fattore VII**

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Deficit congenito del fattore X

ORPHA328

MIM: 227600

Il deficit congenito del fattore X è una malattia emorragica ereditaria caratterizzata dalla diminuzione dell'attività e/o dell'antigene del fattore X (FX), che causa sintomi emorragici gravi o moderati. La prevalenza delle forme omozigoti è stimata in 1/500.000. I due sessi sono interessati in uguale misura. Il deficit congenito del FX esordisce a tutte le età, ma in generale le forme gravi della malattia si evidenziano precocemente. I pazienti possono presentare sanguinamenti gravi del cordone ombelicale, epistassi ricorrenti, sanguinamenti dei tessuti molli, menorragia, ecchimosi, ematuria, emarto e sanguinamento eccessivo durante o dopo gli interventi chirurgici, il parto o i traumi. I pazienti eterozigoti di solito sono asintomatici. Il deficit congenito ereditario del FX è dovuto alle mutazioni del gene F10 (13q34), che controlla la produzione plasmatica del FX. La trasmissione è autosomica recessiva. La gravità dei sintomi emorragici dipende dai livelli del FX. La

diagnosi si basa sul prolungamento del tempo di protrombina, del tempo di tromboplastina parzialmente attivata e del tempo del veleno della vipera Russell (TP, TTPa, TVPR) e sulla riduzione dei livelli del FX. Sono disponibili i test molecolari, anche se non sono utili ai fini diagnostici. Le diagnosi differenziali si pongono con i deficit dei fattori II, V, VII, VIII, IX, XI, XIII o con i deficit acquisiti del FX (amiloidosi) (si vedano questi termini). Gli episodi emorragici sono di solito trattati con concentrati del complesso protrombinico (CCP) o con il plasma fresco congelato (se i CCP non sono disponibili). La prognosi è buona se la diagnosi è corretta e il trattamento è adeguato. *Autore: Prof. J. Goudemand (ottobre 2009)*.

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Deficit congenito del fattore XI

ORPHA329

MIM: 612416

Il deficit congenito del fattore XI è una malattia emorragica ereditaria caratterizzata dalla riduzione dei livelli e dell'attività del fattore XI (FXI) che provoca sintomi emorragici moderati di solito a seguito di traumi o di interventi chirurgici. La prevalenza delle forme omozigoti è stimata in 1/1.000.000. La malattia è più frequente nella popolazione ebraica. La frequenza del deficit parziale tra gli Ebrei Ashkenazy è dell'8%. La malattia interessa in uguale misura i due sessi ed esordisce a tutte le età. Il sanguinamento di solito si manifesta dopo la circoncisione, l'estrazione dei denti, i traumi o gli interventi chirurgici (in particolare la chirurgia otorinolaringoiatrica e urogenitale). I pazienti in genere non mostrano emorragie spontanee, anche se le donne presentano menorragia. Le emorragie sono di solito moderate. I pazienti non diagnosticati e quelli in trattamento possono sviluppare ematomi significativi dopo interventi chirurgici. Il deficit congenito del FXI è dovuto alle mutazioni del gene F11 (4q35) che controlla la produzione plasmatica del FXI. La trasmissione è principalmente autosomica recessiva, anche se sono stati osservati pazienti eterozigoti con sintomi emorragici, il che suggerisce la possibilità di una trasmissione autosomica dominante. A differenza dei difetti di molti altri fattori della coagulazione, la gravità dei sintomi emorragici non è strettamente correlata ai livelli del FXI. La diagnosi si basa sul prolungamento del tempo di tromboplastina parzialmente attivata (TTPa) e sulla diminuzione dei livelli del FXI. I livelli del FXI sono <20 IU/dL in caso di deficit grave e variano da 20 a 60 IU/dL nei deficit parziali. Sono disponibili i test molecolari, anche se non sono utili ai fini diagnostici. Le diagnosi differenziali si pongono con i deficit dei fattori II, V, VII, X, VIII, IX, XIII, il deficit combinato del fattore V e del fattore VIII, la malattia di von Willebrand e i disturbi della funzione piastrinica (si vedano questi termini). I pazienti necessitano di essere trattati in caso di estrazione dentale o di interventi chirurgici. Di solito vengono utilizzati concentrati del fattore XI o il plasma fresco congelato. Possono essere utili anche gli antifibrinolitici (acido aminocaproico, acido tranexamico), in quanto il deficit del FXI può indurre uno stato iperfibrinolitico. La prognosi è buona, dato che i sintomi emorragici sono di solito modesti. *Autore: Prof. J. Goudemand (ottobre 2009)*.

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Deficit congenito del fattore XIII

ORPHA331

MIM: 613225

Il deficit congenito del fattore XIII è una malattia emorragica ereditaria causata dalla riduzione dei livelli e dell'attività del fattore XIII (FXIII), che è caratterizzato da diatesi emorragica associata spesso ad aborto spontaneo e difetti della cicatrizzazione. Il deficit del fattore XIII è uno dei deficit più rari dei fattori della coagulazione. La prevalenza delle forme omozigoti è stimata in circa 1/2.000.000. I due sessi sono interessati in uguale misura. Il deficit congenito di FXIII può esordire a tutte le età, anche se spesso viene diagnosticato durante l'infanzia.

Il sanguinamento del cordone ombelicale è presente in oltre l'80% dei pazienti. Altri segni comuni sono l'emorragia intracranica (25-30%), il sanguinamento dei tessuti molli, le ecchimosi, l'emarto (20%) e gli aborti spontanei ricorrenti. In molti casi, le emorragie successive a un trauma o a un intervento chirurgico si verificano 12-36 ore più tardi. I pazienti presentano un difetto della cicatrizzazione. Sono state descritte anche forme acquisite della malattia, associate all'insufficienza epatica, alle infiammazioni croniche dell'intestino (si veda questo termine) e alla leucemia mieloide. Il deficit congenito di FXIII è di solito causato dalle mutazioni del gene F13A1 (6p24.2-p23), che codifica per la subunità A catalitica, ma sono state descritte anche mutazioni del gene F13B (1q31-q32.1), che codifica per la subunità B. La trasmissione è autosomica recessiva. Il fenotipo è meno grave quando è causato dalle mutazioni del gene F13B. La diagnosi si basa sulla misurazione quantitativa dell'attività o dell'antigene di FXIII. I test routinari della coagulazione (tempo di tromboplastina parzialmente attivata, TTPa, e tempo di protrombina, TP) sono normali e non possono essere utilizzati per lo screening della malattia. Può essere usato anche il test di solubilità del coagulo (il coagulo è stabile per più di 24 ore in presenza di un difetto di FXIII). Sono disponibili test molecolari, anche se non sono utili ai fini diagnostici. Le principali diagnosi differenziali si pongono con gli altri deficit congeniti dei fattori della coagulazione: fibrinogeno, fattori II, V, VII, X, XI, VIII, IX (si vedano questi termini). È possibile la diagnosi prenatale se sono state identificate in precedenza nella famiglia le mutazioni patogenetiche. Si utilizzano di solito per il trattamento delle emorragie i concentrati del fattore XIII o il plasma fresco congelato (quando i concentrati di FXIII non sono disponibili). Deve essere proposta una terapia profilattica con FXIII concentrato, per prevenire le emorragie ricorrenti, come l'emorragia intracranica. L'emorragia intracranica può mettere a rischio la vita del paziente, ma, in genere, la prognosi è favorevole, se il trattamento è adeguato. *Autore: Prof. J. Goudemand (ottobre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit congenito del fattore XIII (gene F13A1)

GENETICLAB Srl, NOVENTA VICENTINA (VI)
Dr. LAPUCCI Cristina

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Deficit congenito della proteina C

ORPHA745

MIM: 176860

Il deficit congenito della proteina C è una malattia ereditaria della coagulazione, caratterizzato da trombosi venose secondarie alla riduzione della sintesi e/o dell'attività della proteina C. La prevalenza del deficit grave della proteina C (forme omozigoti o eterozigoti composte) è stimata in 1/500.000. I deficit parziali (forme eterozigoti) sono molto più frequenti (1/200-1/500). I due sessi sono interessati in uguale misura. I pazienti con livelli non misurabili di proteina C di solito presentano la malattia diverse ore o giorni dopo la nascita, in associazione alla porpora fulminante (si veda questo termine) o alle trombosi venose massive. La porpora fulminante mette a rischio la vita del paziente e provoca una coagulazione disseminata e necrosi tissutale. I pazienti con livelli bassi o pressoché assenti di proteina C presentano sintomi più lievi, di solito simili a quelli dei soggetti eterozigoti. Di solito, i soggetti eterozigoti per il deficit della proteina C sono asintomatici nell'età adulta. Gli episodi trombotici sono soprattutto provocati da altri fattori di rischio, come gli interventi chirurgici, la gravidanza o l'immobilizzazione prolungata. La trombosi venosa profonda degli arti inferiori, con o senza embolia polmonare, è l'espressione più comune della malattia. Può insorgere trombosi venosa mesenterica o cerebrale. Il deficit della proteina C è dovuto alle mutazioni del gene PROC (2q13-q14), che controlla la produzione

plasmatica della proteina C. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sulla misurazione dei livelli di proteina C. I livelli dell'attività di proteina C variano tra 0 e 30% nel caso di deficit gravi e tra 30 e 70% nel caso di deficit parziali. Sono note due forme biologiche della malattia. Il deficit tipo 1 è caratterizzato dalla riduzione concomitante dell'attività e dell'antigene della proteina C. Nel deficit tipo 2, l'attività della proteina C è ridotta, ma l'antigene è normale. Sono disponibili i test molecolari, anche se non sono utili ai fini diagnostici. La diagnosi differenziale si pone con le altre trombofilie ereditarie, come i difetti di antitrombina e di proteina S (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale è possibile nelle famiglie con bambini affetti e si basa sull'identificazione della mutazione patogenetica sul DNA estratto dai villi coriali. La somministrazione di concentrati di proteina C o di plasma fresco congelato è fondamentale per il trattamento iniziale della porpora fulminante del neonato. Possono essere necessari interventi chirurgici per rimuovere le lesioni trombotiche. I pazienti con trombosi vengono trattati con terapia anticoagulante (eparina, warfarina). Particolare attenzione deve essere rivolta al rischio di necrosi indotta dalla coumarina. In occasione del parto o di interventi chirurgici è indicato un trattamento preventivo, in presenza di precedenti episodi trombotici familiari. La prognosi è buona nei pazienti eterozigoti. La terapia e un controllo adeguato riducono notevolmente il rischio di episodi tromboembolici. Il decesso può essere causato dall'embolia polmonare. *Autore: Prof. J. Goudemand (novembre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare e biochimica del deficit congenito della proteina C

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Deficit congenito della proteina S

ORPHA743

MIM: 612336

Il deficit congenito della proteina S è una malattia ereditaria della coagulazione, caratterizzato da trombosi venose secondarie alla riduzione della sintesi e/o dell'attività della proteina S. La prevalenza del deficit parziale di proteina S (soggetti eterozigoti) è stimata tra 0,16 e 0,21% nella popolazione generale. La prevalenza del deficit grave di proteina S (soggetti omozigoti o eterozigoti composti) non è nota, anche se probabilmente è paragonabile a quella del deficit grave di proteina C, che è stimato in 1/500.000. I due sessi sono interessati in uguale misura. Il deficit grave di proteina S si manifesta nelle ore o nei giorni successivi alla nascita, con porpora fulminante (si veda questo termine) o trombosi venosa massiva. La porpora fulminante mette a rischio la vita del paziente e causa coagulazione disseminata e necrosi tissutale. Può manifestarsi una retinopatia grave del prematuro (ROP) (si veda questo termine). I pazienti eterozigoti sono di solito asintomatici nell'età adulta. Gli episodi trombotici sono dovuti principalmente ad altri fattori di rischio, come gli interventi chirurgici, la gravidanza o l'immobilizzazione protratta. La trombosi venosa profonda degli arti inferiori, con o senza embolia polmonare, è il segno più comune della malattia. Può insorgere anche una trombosi arteriosa. Il deficit di proteina S è dovuto alle mutazioni del gene PROS1 (3q11-q11.2). La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sulla misurazione dell'attività anticoagulante della proteina S e dei suoi livelli antigenici (proteina S totale o libera). Sono note tre forme biologiche. Il tipo 1 e il tipo 3 sono deficit quantitativi, con livelli bassi di antigene libero (in presenza di livelli normali di proteina S totale nel deficit di tipo 3 e livelli più bassi di proteina S totale nel tipo 1). Il tipo 2 è un deficit qualitativo, con livelli normali di proteina S totale e libera. Sono disponibili test molecolari, anche se non sono utili ai fini diagnostici. La diagnosi differenziale si pone con le altre trombofilie ereditarie, come i deficit di antitrombina e di proteina C (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale è possibile nelle famiglie con bambini

affetti e si basa sull'identificazione della mutazione patogena sul DNA estratto dai villi coriali. Può rendersi necessaria la somministrazione di plasma fresco congelato per trattare inizialmente la porpora fulminante del neonato. È necessaria la chirurgia per rimuovere le lesioni trombotiche. I pazienti affetti da trombosi vengono trattati con terapia anticoagulante (eparina, warfarina). Particolare attenzione deve essere rivolta al rischio di necrosi cutanea indotta da coumarina. È indicato il trattamento preventivo nei casi che presentano un'anamnesi familiare positiva per le malattie trombotiche al momento del parto o in occasione di interventi chirurgici. La prognosi è grave nei pazienti omozigoti o eterozigoti composti. La prognosi è buona nei pazienti eterozigoti. La terapia e un controllo adeguato riducono significativamente il rischio di tromboembolia. Il decesso può essere causato da un'embolia polmonare. *Autore: Prof. J. Goudemand (novembre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare e biochimica del deficit congenito della proteina S

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Deficit congenito dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno, tipo 1

ORPHA465

MIM: 613329

PAI-1 è il fisiologico inibitore dell'attivatore del plasminogeno tissutale (t-PA), il principale induttore della fibrinolisi intravascolare. Il deficit di PAI-1, qualitativo o quantitativo, causa la lisi prematura dei coaguli ematici e una lieve emorragia. Solo raramente si osservano sanguinamenti spontanei, mentre possono essere scatenate da lievi traumi modeste emorragie alle ginocchia, ai gomiti, al naso e alle gengive, negli omozigoti (deficit totale). Tuttavia, dopo interventi chirurgici possono presentarsi emorragie abbondanti o sanguinamento prolungato. Le emorragie sono meno frequenti e meno gravi negli eterozigoti (deficit parziale). Il deficit parziale o totale di PAI-1 è una condizione molto rara, trasmessa in maniera autosomica dominante. Le persone affette presentano uno (eterozigote) o due (omozigote) alleli mutati, rispettivamente, con deficit parziale o totale dell'antigene di PAI-1. In pochi pazienti la proteina è presente ma è funzionalmente inattiva. La diagnosi precoce del deficit antigenico o funzionale di PAI-1 è necessaria, perché gli episodi emorragici possano essere trattati con sicurezza ed efficacia, con inibitori della fibrinolisi (acido epsilon-aminocaproico o acido tranexamico), che consentono di evitare il ricorso alle trasfusioni di sangue e agli emoderivati. La diagnosi si basa sul dosaggio antigenico (ELISA) e funzionale (test cromogenico) del PAI-1. In alcuni casi può rendersi necessaria l'analisi genotipica. *Autore: Dott. E. Anglés-Cano (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit congenito dell'inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno

BIOAESIS, JESI (AN)

Dr. BIANCHI Daniela, Dr. SIMONETTI Emanuela, Dr. TROZZI Caterina

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Deficit congenito di antitrombina

ORPHA82

MIM: 613118

Laboratori

Diagnosi molecolare e biochimica del deficit congenito di antitrombina

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Deficit congenito di eparansolfato negli enterociti

ORPHA103910

Il deficit congenito di eparansolfato negli enterociti è caratterizzato dalla massiva perdita di proteine con l'intestino, diarrea secretiva e intolleranza agli alimenti per via enterica durante le prime settimane di vita. È stata descritta in 3 neonati maschi. Gli studi istochimici hanno rilevato l'assenza completa di eparansolfato negli enterociti. Tutti e tre i neonati sono stati sottoposti ad alimentazione parenterale totale e a infusioni ripetute di albumina. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Deficit congenito del fattore II

ORPHA325

MIM: 176930

Il deficit congenito del fattore II è una malattia emorragica ereditaria dovuta alla diminuzione dell'attività del fattore II (FII, protrombina) caratterizzata da sintomi emorragici mucocutanei. Il deficit del fattore II è il più raro tra i difetti dei fattori della coagulazione. La prevalenza delle forme omozigoti è stimata in 1/2.000.000. I due sessi sono interessati in uguale misura. Il deficit congenito di FII può esordire a tutte le età, anche se le forme gravi della malattia tendono a evidenziarsi precocemente. Sono comuni le epistassi, la menorragia, i sanguinamenti della cavità orale, delle mucose e dei tessuti molli, l'emartro, le ecchimosi e le emorragie protratte dopo le estrazioni dentali, i traumi o gli interventi chirurgici. Le forme gravi possono esitare in emorragie intracraniche o sanguinamenti a livello dell'ombelico. La gravità dei sintomi emorragici dipende dai livelli di FII. Il deficit ereditario di FII è dovuto alle mutazioni del gene F2 (11p11-q12), che codifica per la protrombina. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sul prolungamento del tempo di protrombina e del tempo di tromboplastina parzialmente attivata (TP, TTPa) e sulla diminuzione dell'attività della coagulazione del FII dosata mediante TP. Sono disponibili i test molecolari, anche se non sono utili ai fini diagnostici. Le diagnosi differenziali si pongono con i deficit dei fattori V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII o con i deficit acquisiti di FII (lupus anticoagulante) (si vedano questi termini). Per trattare gli episodi emorragici si utilizzano di solito i concentrati di complesso protrombinico (CCP) o il plasma fresco congelato (se i CCP non sono disponibili). La prognosi è buona se la diagnosi è precoce e il trattamento è adeguato. *Autore: Prof. J. Goudemand (ottobre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit di protrombina

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA

Dr. LAGANA Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi molecolare del deficit del fattore II

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit congenito del fattore II

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Diagnosi molecolare del deficit congenito del fattore II (gene F2)

GENETICLAB Srl, NOVENTA VICENTINA (VI)

Dr. LAPUCCI Cristina

Diagnosi molecolare del deficit congenito del fattore II (gene F2)

Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, LODI

Dr. CAMBIÈ Giuseppe, Dr. DEGIULI Alberto

Diagnosi molecolare del deficit acquisito e del deficit congenito del fattore II

BIOAESIS, JESI (AN)

Dr. BIANCHI Daniela, Dr. SIMONETTI Emanuela, Dr. TROZZI Caterina

Diagnosi molecolare del deficit congenito del fattore II

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare del deficit congenito del fattore II

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)

Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Diagnosi molecolare del deficit del fattore II (gene F2)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Deficit congenito di fibrinogeno

ORPHA335

MIM: 202400

Il deficit congenito di fibrinogeno è un disturbo della coagulazione caratterizzato da sintomi emorragici lievi o gravi, dovuti a una riduzione e/o a una alterazione qualitativa del fibrinogeno circolante. L'afibrinogenemia (assenza completa di fibrinogeno) e l'ipofibrinogenemia (riduzione della concentrazione di fibrinogeno nel plasma) (si vedano questi termini) sono difetti quantitativi del fibrinogeno, mentre la disfibrinogenemia (si veda questo termine) è un difetto funzionale del fibrinogeno. L'ipofibrinogenemia e la disfibrinogenemia sono spesso associate (ipodisfibrinogenemia). La prevalenza dell'afibrinogenemia è stimata in 1/1.000.000. L'ipofibrinogenemia e la disfibrinogenemia sono più frequenti. I due sessi sono interessati in uguale misura. Il deficit di fibrinogeno può essere individuato a tutte le età, anche se l'afibrinogenemia di solito esordisce precocemente durante l'infanzia, spesso in epoca neonatale. L'afibrinogenemia si evidenzia clinicamente con sanguinamenti del cordone ombelicale, epistassi, emartro, emorragie gastrointestinali, menorragia, emorragie dopo traumi e interventi chirurgici e, raramente, emorragie intracraniche. Nelle donne affette da afibrinogenemia viene spesso osservata poliabortività. L'ipofibrinogenemia è caratterizzata da episodi emorragici meno frequenti e meno importanti dopo traumi o interventi chirurgici. La maggior parte dei pazienti affetti da disfibrinogenemia è sintomatica (60%). Gli altri pazienti possono presentare sintomi emorragici (28%) o persino trombosi (20%). I difetti congeniti del fibrinogeno sono dovuti alle mutazioni dei geni FGA, FGB o FGG. L'afibrinogenemia è trasmessa con modalità autosomica recessiva; l'ipofibrinogenemia e la disfibrinogenemia sono principalmente autosomiche dominanti. La diagnosi si basa sul prolungamento del tempo di tromboplastina parzialmente attivata (TTPa), del tempo di protrombina (TP), del tempo di trombina e di reptilasi e sul dosaggio del fibrinogeno con test funzionali (metodo di Clauss) e immunologici. Le diagnosi differenziali si pongono con gli altri deficit congeniti dei fattori di coagulazione (fattori II, V, VII, VIII, IX, X, XI, e XII; si vedano questi termini) e con il deficit acquisito di fibrinogeno (coagulopatia da consumo, insufficienza epatica). In caso di trombosi, la diagnosi differenziale si pone anche con la trombofilia congenita o acquisita (deficit di antitrombina, deficit delle proteine C e S, mutazione del fattore V Leiden, lupus anticoagulante (si vedano questi termini) e mutazione del FII Leiden). È possibile la diagnosi prenatale dell'afibrinogenemia, se sono già state identificate nella famiglia le mutazioni patogenetiche. Si usano correntemente per il trattamento delle emorragie concentrati di fibrinogeno. Il plasma fresco congelato viene impiegato quando non sono disponibili concentrati di fibrinogeno. La somministrazione profilattica dei concentrati di fibrinogeno nelle prime fasi della gravidanza può prevenire gli aborti spontanei ricorrenti. Anche se la malattia può complicarsi con un'emorragia intracranica in grado di mettere a rischio la vita del paziente, la prognosi dell'afibrinogenemia è di solito buona, se la diagnosi è precoce e il trattamento è adeguato. La prognosi dell'ipo/disfibrinogenemia è di solito buona. *Autore: Prof. J. Gou-demand (ottobre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare e biochimica del deficit congenito di fibrinogeno

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Deficit congenito di lattasi

ORPHA53690

MIM: 223000

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit congenito di lattasi (gene LCT)

Biodiversity, BRESCIA

Dr. ALBAROSA Ruth, Dr. MANTERO Giovanni

Deficit congenito di PAI-1

Vedere: Deficit congenito dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno, tipo 1

Deficit congenito di plasminogeno

ORPHA722

MIM: 217090

Il deficit congenito di plasminogeno (plg) o ipoplasminogenemia grave (HPG), è una malattia sistemica caratterizzata da un'anomala fibrinolisi extracellulare, che causa la formazione di pseudomembrane di aspetto ligneo (ricche di fibrina) sulle mucose, quando una ferita è in fase di guarigione. La prevalenza della HPG grave è 1,6/1.000.000. L'esordio clinico avviene di solito nella prima infanzia, ma può presentarsi a tutte le età e può essere provocato da microtraumi ripetuti (polvere, corpo estraneo), interventi chirurgici o un'infezione locale. Il segno clinico più comune della HPG è un'infezione della congiuntiva (congiuntivite lignea, CL; si veda questo termine). Altri siti coinvolti sono il tratto gastrointestinale superiore (periodontite lignea) e inferiore (ulcere duodenali), le vie respiratorie (laringite pseudomembranosa, bronchite e polmonite) e le vie genitali femminili (vaginite, cervicite, interessamento delle tube di Falloppio, dell'ovaio e dell'endometrio). Possono essere interessati anche il sistema nervoso centrale (idrocefalo occlusivo, malformazione di Dandy Walker) e la cute (milo colloidale giovanile). La HPG grave non è un fattore di rischio per la trombofilia. La HPG grave è dovuta alle mutazioni omozigoti o eterozigoti composte del gene del plasminogeno (PLG; 6q26). Anche se molti casi sono sporadici, è stata osservata una trasmissione autosomica recessiva. Nella HPG grave, le mutazioni di PLG causano una riduzione sia dei livelli di plg immunoreattivo, sia della sua funzione. Di conseguenza, l'attività specifica di plg è normale. I soggetti affetti da HPG eterozigoti (con concentrazioni di antigene plg e attività residue di plg del 50% circa) sono asintomatici per quanto riguarda la fibrinolisi extracellulare. Nella displasminogenemia (DPG, deficit di plg tipo 2), i livelli di plg sono normali o leggermente bassi, ma l'attività funzionale specifica di plg è marcatamente ridotta. I soggetti affetti da DPG isolata sono asintomatici. La diagnosi di HPG grave si basa sull'individuazione dei segni clinici e sui risultati dei test di laboratorio in relazione ai livelli di plg immunoreattivo e attivo. La diagnosi può essere confermata con l'analisi del gene PLG. La diagnosi prenatale è possibile nelle famiglie nelle quali è stata identificata la mutazione di PLG. La presa in carico dipende dai siti coinvolti. Al momento, il trattamento è soprattutto indirizzato verso la presa in carico della CL. Non è disponibile una terapia comprovata per i pazienti affetti da un coinvolgimento multiorgano sistemico. Il trattamento ormonale (levonorgestrel ed etinilestradiolo) o con corticosteroidi ad alto dosaggio si è dimostrato efficace in singoli casi. L'idrocefalo occlusivo richiede l'impianto di uno shunt ventricolo-peritoneale o ventricolo-atriale. Nei casi meno gravi, nei quali è interessata solo la congiuntiva, la prognosi relativamente alla visione è poco favorevole. Tuttavia, la prognosi

per i casi gravi con coinvolgimento multiorgano è infausta. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Deficit congenito di sucralasi-isomaltasi ORPHA35122

MIM: 222900

Il deficit congenito di sucralasi-isomaltasi (DCSI) è un'intolleranza ai carboidrati caratterizzata da un assorbimento anormale degli oligosaccaridi e dei disaccaridi. La prevalenza nella popolazione europea è stata stimata in 1/5.000, ma è più alta nelle popolazioni indigene dell'Alaska, della Groenlandia e del Canada. L'esordio di solito avviene durante la prima infanzia, al momento del passaggio dal latte materno o dai preparati in polvere a base di lattosio agli alimenti che contengono saccarosio o amido. I sintomi clinici comprendono la diarrea osmotica-fermentativa, la distensione e il peso addominale, la flatulenza e il vomito. La gravità dei sintomi può causare ritardo della crescita, disidratazione e malnutrizione. Il DCSI viene ereditato come carattere autosomico recessivo ed è dovuto a mutazioni del complesso sucralasi-isomaltasi (SI), a livello della membrana con 'orletto a spazzola', necessario alla degradazione del saccarosio e dell'amido in monosaccaridi. La malattia è eterogenea, in quanto le mutazioni identificate provocano una serie di anomalie post-traduzionali che colpiscono il trasporto, il ripiegamento e il sorting delle proteine, che esitano in un deficit della attività della sucralasi e in vari gradi di deficit di isomaltasi. Il deficit di SI è dovuto al deposito di disaccaridi nel lume, che causa la diarrea osmotica. La diagnosi può essere suggerita dalla presenza di diarrea osmotico-fermentativa, che viene confermata dalla associazione con intolleranza al saccarosio e dalla misurazione dell'idrogeno espirato dopo ingestione di saccarosio. La diagnosi definitiva può essere ottenuta con la biopsia intestinale, il riscontro del deficit di sucralasi e la riduzione di attività della isomaltasi. Tuttavia, dato che i sintomi gastrointestinali associati al DCSI non sono specifici, la diagnosi viene spesso ritardata o viene fornita una diagnosi errata (sindrome dell'intestino irritabile, fibrosi cistica, celiachia o altre cause di diarrea cronica). Il trattamento consiste in una dieta povera di saccarosio e di amido. È abbastanza efficace la terapia enzimatica sostitutiva basata su una soluzione orale di sucralasi derivata dai fermenti, che è in grado di diminuire i sintomi e migliorare lo stato nutrizionale. La prognosi è buona in quanto l'intolleranza agli amidi si risolve durante i primi anni di vita e l'intolleranza al saccarosio di solito migliora con l'età. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'intolleranza ai disaccaridi
Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Lilianna, Dr. LILLIU Franco

Deficit costituzionale di proconvertina

Vedere: Deficit congenito del fattore VII

Deficit del complesso 1 della catena respiratoria mitocondriale

Vedere: Deficit di NADH CoQ riduttasi

Deficit del complesso 2 della catena respiratoria mitocondriale

Vedere: Deficit di succinato coenzima Q riduttasi

Deficit del complesso 3 della catena respiratoria mitocondriale

Vedere: Deficit di coenzima Q citocromo C riduttasi

Deficit del complesso 4 della catena respiratoria mitocondriale

Vedere: Deficit infantile fatale di citocromo C ossidasi

Deficit del complesso 5 della catena respiratoria mitocondriale

Vedere: Deficit di ATP sintetasi

Deficit del complesso sarcosina deidrogenasi

Vedere: Sarcosinemia

Deficit del componente 2 del complemento

ORPHA1481

MIM: 217000

Il deficit del componente 2 del complemento (C2D) è la più comune malattia da difetto del complemento. Si trasmette come carattere autosomico recessivo, con una frequenza stimata di 1/10.000 nella popolazione Caucasica. La proteina C2 è una componente della via metabolica di attivazione classica, che ha un ruolo importante nella difesa contro i piogeni, nonché nella prevenzione delle malattie del complesso immunitario. Per questo, la C2D si associa spesso a infezioni ricorrenti da piogeni e a patologia autoimmune. Le infezioni ricorrenti si manifestano precocemente, in un terzo dei pazienti, con un tasso elevato di morbilità e mortalità. Circa la metà dei pazienti sviluppa successivamente una malattia autoimmune, più spesso il lupus eritematoso sistemico (30%), la porpora di Henoch-Schönlein, l'artrite reumatoide, la polimiosite o la glomerulonefrite. Le indagini di laboratorio rivelano un livello basso della componente emolitica totale CH50, suggerendo un deficit di questa componente, in associazione ad un livello basso o non rintracciabile di C2. Non è disponibile nessuna terapia specifica. È necessario prevenire e trattare in maniera aggressiva le infezioni; la componente C2 può essere somministrata, in caso di emergenza, con l'infusione di plasma fresco congelato. Si consigliano le vaccinazioni per il meningococco, lo pneumococco e l'*Haemophilus*. La C2D è causata da una mutazione nel gene C2 (6p21.3), che causa la mancata sintesi (tipo 1, 90% dei casi) o un blocco selettivo della secrezione (tipo 2) della componente 2 del complemento. I pazienti con C2D tipo 1 condividono lo stesso aplotipo specifico MHC (A25, B18, Drw2) e sono omozigoti per una delezione di 28-bp nell'esone 6, che porta alla comparsa precoce di un codone di stop. Il tipo 2 si associa a due diversi aplotipi MHC, che differiscono dal tipo 1, ed è causato da mutazioni missenso. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Deficit del fattore di Rosenthal

Vedere: Deficit congenito del fattore XI

Deficit del fattore di Stuart-Prower

Vedere: Deficit congenito del fattore X

Deficit del fattore IX

Vedere: Emofilia B

Deficit del fattore stabilizzante la fibrina

Vedere: Deficit congenito del fattore XIII

Deficit del fattore VIII

Vedere: Emofilia A

Deficit dell'antecedente plasmatico della tromboplastina (PTA)

Vedere: Deficit congenito del fattore XI

Deficit della proteina associata alla catena zeta-70

Vedere: Immunodeficienza combinata da deficit di ZAP70

Deficit della proteina trifunzionale mitocondriale

ORPHA746

MIM: 609015

Il deficit della proteina trifunzionale mitocondriale è un difetto autosomico recessivo dell'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi. La proteina trifunzionale agisce come enoil-CoA idratasi, 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi e 3-chetotilasi per gli acidi grassi a catena lunga; è situata nella membrana interna dei mitocondri. I segni clinici principali comprendono ipoglicemia ipochetotica nell'infanzia o nella prima adolescenza, associata a ipotonia e cardiomiopatia ipertrofica spesso fatale, o morte improvvisa inspiegabile. Sono state descritte forme della malattia ad esordio tardivo con neuropatia periferica, episodi di raddomoliosi o debolezza muscolare collegata alla miopatia. La misurazione delle acilcarnitine plasmatiche e occasionalmente la cromatografia degli acidi organici urinari possono orientare la diagnosi, ma non possono differenziare il deficit di proteina trifunzionale mitocondriale dal LCHAD (catena lunga 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi). La conferma può essere ottenuta solo con la misurazione dell'attività di tutti e tre gli enzimi sulle colture di fibroblasti o sulle biopsie tissutali. La diagnosi prenatale è disponibile con la misurazione dell'attività enzimatica nei villi coriali (direttamente o in coltura) o negli amniociti in coltura. Lo studio molecolare dei geni che codificano per le subunità alfa e beta dell'MTP evidenzia numerose mutazioni. *Autore: Dott. C. Vianey-Saban (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di proteina trifunzionale mitocondriale

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi molecolare del deficit di proteina trifunzionale (gene HADHB)

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Pr. CARDUCCI Carla

Diagnosi biochimica dei difetti della beta-ossidazione (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica del deficit di proteina trifunzionale mitocondriale

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica del deficit di proteina trifunzionale mitocondriale

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi molecolare e biochimica delle encefalomiopatie metaboliche (geni ETFDH, ETF, CPT2, MCAD, VLCAD)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco, Dr. TARONI Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Deficit dell'attività di scambio Na-H

Vedere: Diarrea congenita con malassorbimento del sodio

Deficit dell'enzima bifunzionale

ORPHA300

MIM: 261515

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di enzima bifunzionale

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle malattie perossisomiali (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Deficit dell'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante - atassia

Vedere: Atassia cerebellare - ipogonadismo

Deficit del recettore dell'ormone della crescita

Vedere: Sindrome di Laron

Deficit del recettore di GH

Vedere: Sindrome di Laron

Deficit del recettore piastriatico di ADP, P2Y12

Vedere: Deficit di P2Y12

Deficit del trasportatore della carnitina

Vedere: Difetto di captazione della carnitina

Deficit del trasportatore della cistina

Vedere: Cistinosi

Deficit del trasportatore della creatina

Vedere: Ritardo mentale legato all'X - convulsioni - bassa statura - ipoplasia mediofaciale

Deficit del trasportatore di peptidi antigenici

Vedere: Broncopneumopatia cronica da deficit di TAP

Deficit di 11-beta-idrossisteroide deidrogenasi, tipo 2

Vedere: Eccesso apparente di mineralcorticoidi

Deficit di 17-beta-idrossisteroide deidrogenasi, tipo 3

Vedere: Disturbi dello sviluppo sessuale 46,XY da deficit di 17-beta-idrossisteroide deidrogenasi, tipo 3

Deficit di 17-beta-idrossisteroide deidrogenasi, tipo 10

Vedere: Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta

Deficit di 17-cheto reduttasi

Vedere: Disturbi dello sviluppo sessuale 46,XY da deficit di 17-beta-idrossisteroide deidrogenasi, tipo 3

Deficit di 17-cheto-steroido reduttasi

Vedere: Disturbi dello sviluppo sessuale 46,XY da deficit di 17-beta-idrossisteroide deidrogenasi, tipo 3

Deficit di 2-metil-3-idrossibutiril-CoA deidrogenasi

Vedere: Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta

Deficit di 3-fosfoglicerato deidrogenasi

ORPHA79351

MIM: 601815

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di 3-fosfoglicerato deidrogenasi (dosaggio aminoacidi plasmatici, dosaggio aminoacidi e folati su liquor)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Deficit di 3-idrossi-2-metilbutiril-CoA deidrogenasi

Vedere: Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta

Deficit di 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintetasi

ORPHA35701

MIM: 605911

Il deficit di 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintetasi è un raro difetto congenito autosomico dominante del metabolismo, che coinvolge la prima tappa della chetogenesi epatica. Ad oggi, sono stati riportati solo 6 pazienti. La chetogenesi porta alla sintesi dei corpi chetonici, che sono carburanti importanti durante il digiuno, specialmente per il cervello. I pazienti presentano di solito, durante l'infanzia, coma ipoglicemico ipochetotico, con o senza epatomegalia. Crisi acute si verificano durante il digiuno prolungato, spesso scatenate da malattie infettive concomitanti. Gli esami di laboratorio confermano l'ipoglicemia da digiuno associata a livelli elevati di acidi grassi liberi e bassi livelli di corpi chetonici. I livelli di acido organico urinario e di acilcarnitina rivelano un quadro di digiuno senza elevazione dei corpi chetonici e talvolta un'aciduria bicarbonilica. I livelli di creatininasia, transaminasi, lattato e ammoniemia sono normali. I pazienti migliorano sostanzialmente dopo l'infusione intravenosa di glucosio. Sono asintomatici negli intervalli tra le crisi e hanno uno sviluppo normale. Quando vengono effettuati i test sotto carico di acidi grassi a catena lunga e media, questi mostrano un aumento adeguato degli acidi grassi liberi, in assenza o in presenza di un limitato aumento dei corpi chetonici.

Gli studi enzimatici richiedono la biopsia epatica, in quanto il gene è espresso solo nel fegato e nei testicoli. Inoltre, il saggio enzimatico può essere ostacolato dall'attività degli enzimi citoplasmatici o da altri isoenzimi. Il gene che codifica per la HMG-CoA sintetasi, HMGCS2, mappa su 1p13-p12. Sono state identificate nei pazienti sostituzioni nucleotidiche in questo gene e gli studi molecolari possono facilitare la diagnosi. I pazienti migliorano considerevolmente dopo flebo di glucosio, non presentano sintomi nei periodi tra le crisi e si sviluppano normalmente. Il trattamento consiste nell'evitare il digiuno prolungato. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*

Laboratori

Diagnosi biochimica dei difetti della beta-ossidazione (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica del deficit di 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA (HMG) sintetasi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA liasi

Vedere: Aciduria 3-idrossi-3-metilglutarica

Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena media e corta

Vedere: Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi

Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta

ORPHA35123

MIM: 300256

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi a catena corta e lunga

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica del deficit di 2-metil-3-idrossibutiril-CoA deidrogenasi

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica del deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi, a catena corta

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica del deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta e lunga

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica del deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena corta e lunga (spot per acilcarnitine, acidi organici urinari, acido lattico, N.E.F.A.)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena lunga

ORPHA5

MIM: 609016

La 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena lunga (LCHAD) è un costituente della proteina trifunzionale mitocondriale (si veda il deficit della proteina trifunzionale mitocondriale). Il deficit isolato dell'attività LCHAD è trasmesso in maniera autosomica recessiva. Dal punto di vista clinico è caratterizzato da ipotonia e da episodi di ipoglicemia ipocetotica, durante il digiuno prolungato o le infezioni, con miocardiopatia ipertrofica ad esordio prima dei due anni di vita. La maggior parte dei pazienti sviluppa successivamente retinopatia e neuropatia periferica. Quando il feto è affetto, le madri eterozigoti possono manifestare una sindrome HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets = emolisi, aumento degli enzimi epatici, piastrinopenia) al terzo trimestre di gravidanza. Circa il 90% dei soggetti affetti da deficit di LCHAD presenta una mutazione puntiforme comune (G1528C). Lo studio degli acidi organici urinari e delle acilcarnitine plasmatiche non consente di differenziare il deficit di LCHAD dal deficit di proteina trifunzionale. La diagnosi è confermata dalla ricerca della mutazione G1528C e dal dosaggio dell'attività enzimatica. La diagnosi prenatale è possibile mediante il dosaggio dell'attività della LCHAD e la ricerca della mutazione nei villi coriali (diretta o in coltura) o negli amniociti coltivati. *Autore: Dott. C. Vianey-Saban (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi a catena corta e lunga

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi molecolare del deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena lunga (gene HDHA)

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Pr. CARDUCCI Carla

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena lunga e molto lunga

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica dei difetti della beta-ossidazione (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica del deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena lunga

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica del deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena lunga (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA

Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica del deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta e lunga

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi a catena lunga (gene HADHA)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica del deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena corta e lunga (spot per acilcarnitine, acidi organici urinari, acido lattico, N.E.F.A.)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare e biochimica delle encefalomiopatie metaboliche (geni ETFDH, ETF, CPT2, MCAD, VLCAD)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco, Dr. TARONI Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi

ORPHA71212

MIM: 231530

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena media/corta (gene HADHSC)

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Deficit di 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi

Vedere: 3-metilcrotonil glicinuria

Deficit di 3-metilglutaconil-CoA idratasi

Vedere: Aciduria 3-metilglutaconica, tipo 1

Deficit di 3MG-CoA idratasi

Vedere: Aciduria 3-metilglutaconica, tipo 1

Deficit di 4-alfa-idrossifenilpiruvato idrossilasi

Vedere: Hawkinsinuria

Deficit di 4-idrossifenilpiruvato deossigenasi

Vedere: Tirosinemia, tipo 3

Deficit di 4-idrossifenilpiruvico-acido ossidasi

Vedere: Tirosinemia, tipo 3

Deficit di 5-oxoprolinasi

ORPHA33572

MIM: 260005

Il deficit di 5-oxoprolinasi è una malattia molto eterogenea dal punto di vista clinico caratterizzata da 5-oxoprolinuria. È stata descritta in 8 pazienti nel mondo. Tutti i pazienti affetti sono stati identificati a causa della 5-oxoprolinuria. I sintomi osservati nei singoli pazienti comprendono la formazione di calcoli, un'enterocolite, un deficit cognitivo, un'ipoglicemia neonatale, un'anemia microcitica e una microcefalia. La malattia è trasmessa come carattere autosomico recessivo. La 5-oxoprolinasi catalizza una singola reazione del ciclo del gamma-glutamile (metabolismo del glutatione). La diagnosi si basa sulla scoperta della 5-oxoprolinuria e sulla minore attività di 5-oxoprolinasi. Altre cause della 5-oxoprolinuria comprendono un deficit di glutatione sintetasi (si veda questo termine), la dieta (alcuni tipi di latte in polvere per bambini e il succo di pomodoro), gravi ustioni, la sindrome di Stevens-Johnson (si veda questo termine), difetti congeniti del metabolismo che non coinvolgono il ciclo del gamma-glutamile, ossia il deficit di ornitina transcarbamilasi legato all'X, difetti del ciclo dell'urea o tirosinemia e anche un'omocistinuria (si vedano questi termini), un metabolismo farmacologico (paracetamolo, vigabatrina, flucloxacillina, netilmicina), prematurità, denutrizione, gravidanza e una cistinosi nefropatica. Non è stato proposto o sperimentato nessun trattamento specifico. La prognosi è difficile da prevedere in quanto sono stati descritti solo 8 pazienti che presentano segni clinici differenti. *Autori: Dott. E. Ristoff e Dott. A. Larson (gennaio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di 5-oxoprolinasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica del deficit di 5-oxoprolinasi

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica del deficit di 5-oxoprolinasi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di 6-piruvil-tetraidropterina-sintasi

ORPHA13

MIM: 261640

Il deficit di 6-piruvil-tetraidropterina-sintasi (PTPS), una malattia genetica autosomica recessiva, è una delle cause di iperfenilalaninemia maligna da deficit di tetraidropterina. Il deficit di tetraidropterina non solo causa l'iperfenilalaninemia, ma è anche responsabile del difetto di neurotrasmissione delle monoamine causato dal malfunzionamento della tirosina e della triptofano-idrossilasi, entrambe dipendenti

dalla tetraidropterina. Il deficit di PTPS dovrebbe essere sospettato in tutti i neonati con un test di screening neonatale positivo per la fenilchetonuria, specialmente quando l'iperfenilalaninemia è di grado lieve. Il modo migliore per diagnosticare la malattia è misurare i livelli di pteridina nelle urine e confermare il risultato con la misurazione dei neurotrasmettitori acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA) e acido omovanilico (HVA) nel liquido cerebrospinale e con la prova da carico orale di tetraidropterina (20 mg/kg). Se non viene trattato, questo deficit causa danni neurologici evidenti a 4-5 mesi di vita, sebbene i segni clinici siano spesso evidenti fin dalla nascita. I sintomi principali comprendono il ritardo psicomotorio, i disturbi nel tono muscolare, le convulsioni, la sonnolenza, l'irritabilità, i movimenti anomali, l'ipertermia, l'ipersalivazione e le difficoltà nella deglutizione. Il trattamento mira a riportare i livelli di fenilalaninemia nella norma (dieta con ridotto apporto di fenilalanina o prescrizione di tetraidropterina) e a ripristinare la normale neurotrasmissione monoaminergica, mediante la somministrazione di precursori (L-Dopa/carbidopa e 5-idrossitriptofano). *Autore: Prof. J.L. Dhondt (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare dell'iperfenilalaninemia legata al deficit di 6-piruvil-tetraidropterina-sintasi

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Pr. CARDUCCI Carla, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica del deficit di tetraidropterina (iperfenilalaninemia maligna)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di 7-deidrocolesterolo reductasi

Vedere: Sindrome di Smith-Lemli-Opitz

Deficit di acetil-CoA alfa-glucosaminide-N-acetil transferasi

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 3

Deficit di acetilglucosamina-6-solfato solfatasi

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 3

Deficit di acido beta-glucosidasi

Vedere: Malattia di Gaucher

Deficit di acido fitanico ossidasi

Vedere: Malattia di Refsum

Deficit di acido gamma aminobutirrico-transaminasi

ORPHA2066

MIM: 613163

Il deficit di acido gamma aminobutirrico-transaminasi (GABA-T) è un difetto congenito della degradazione del GABA. In una delle famiglie descritte (erano affetti un fratello e una sorella), la malattia era caratterizzata da ritardo psicomotorio grave, ipotonia, iperreflessia, letargia, crisi epilettiche resistenti alla terapia, con alterazioni elettroencefalografiche e crescita accelerata. La trasmissione è autosomica recessiva. Nella famiglia descritta è stata rilevata una mutazione in omozigosi del gene GABA-T. *Autore: Prof. J. Jaeken (luglio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di acido gamma aminobutirrico-transaminasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di acido omogentisico ossidasi

Vedere: Alcaptonuria

Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta/ramificata

Vedere: Ritardo dello sviluppo da deficit di 2-metilbutiril-CoA deidrogenasi

Deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta

ORPHA26792

MIM: 201470

Il deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta (SCAD) è una malattia ereditaria dell'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena corta. Attualmente sono stati identificati pochi pazienti. Lo SCAD è un enzima ETF-dipendente (flavoproteina trasportatrice di elettroni), localizzato nella matrice mitocondriale interna. La malattia si può manifestare nelle prime settimane di vita con disturbi del tono muscolare, ipoglicemia o vomito. In molti casi l'espressione clinica è più tardiva e poco specifica: ipotonia, ritardo psicomotorio. Solo la valutazione dei parametri biochimici permette di sospettare la diagnosi: aumento dell'escrezione urinaria di acido etilmalonico e, occasionalmente, anche dell'acido metilsuccinico e della butirilglicina. Spesso si riscontra un aumento della butirilcarnitina plasmatica. La diagnosi si basa sull'evidenza del deficit enzimatico, preferibilmente su biopsia muscolare. La diagnosi può essere anche confermata dallo studio molecolare del gene. Le anomalie genetiche comprendono molte delezioni e due mutazioni specifiche (625G>A e 511C>T) osservate frequentemente nella popolazione generale. Perciò, altri fattori genetici o ambientali potrebbero svolgere un ruolo (che resta sconosciuto) nei pazienti che mostrano i segni clinici della malattia. *Autore: Dott. C. Vianey-Saban (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta, media e molto lunga

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dell'aciduria etilmalonica

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dei difetti della beta-ossidazione (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica del deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta, media e molto lunga (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA
Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica del deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta, media e molto lunga

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta e media (geni ACADS e ACADM)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta, media e molto lunga (spot per acilcarnitine, acidi organici urinari, acido lattico, N.E.F.A.)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi (a catena corta e lunga)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena media

ORPHA42

MIM: 201450

Il deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena media (MCAD) è una malattia ereditaria che coinvolge l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi ed è trasmessa come carattere autosomico recessivo. L'MCAD è un enzima ETF-dipendente (flavoproteina trasportatrice di elettroni), localizzato nella matrice mitocondriale interna. Dal punto di vista clinico, questo deficit è caratterizzato da episodi di ipoglicemia ipochetotica con epatomegalia (pseudosindrome di Reye), che insorgono dopo un digiuno prolungato o un'infezione, generalmente prima dei 2 anni di vita. Non è presente sintomatologia cardiaca o muscolare. La diagnosi si basa sul dosaggio degli acidi organici urinari, degli acidi grassi a catena media plasmatica e delle acil-carnitine plasmatiche. È molto comune una mutazione puntiforme (A985G; 90% degli alleli mutati). La ricerca della mutazione A985G e il dosaggio dell'attività MCAD nei fibroblasti in coltura permettono di confermare la diagnosi. Il trattamento consiste nella somministrazione di quantità importanti di glucosio endovena, eventualmente supplementata con L-carnitina. La prognosi è molto favorevole se si evita il digiuno o le situazioni di ipercatabolismo. *Autore: Dott. C. Vianey-Saban (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena media

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta, media e molto lunga

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi molecolare del deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena media (gene MCAD)

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Pr. CARDUCCI Carla

Diagnosi biochimica dei difetti della beta-ossidazione (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena media

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta, media e molto lunga (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA

Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica del deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta, media e molto lunga

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta e media (geni ACADS e ACADM)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta, media e molto lunga (spot per acilcarnitine, acidi organici urinari, acido lattico, N.E.F.A.)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare del deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media (gene ACADM)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesca

Diagnosi molecolare del deficit di acil-CoA deidrogenasi (a catena media)

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare e biochimica delle encefalomiopatie metaboliche (geni ETFDH, ETF, CPT2, MCAD, VLCAD)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco, Dr. TARONI Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena molto lunga

ORPHA26793

MIM: 201475

Il deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena molto lunga (VLCAD) è un difetto congenito dell'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena molto lunga, trasmesso con modalità autosomica recessiva. La VLCAD è un enzima elettrone-transferasi-flavoproteina (ETF)-dipendente, localizzato nella matrice interna mitocondriale. La forma grave della malattia è caratterizzata da episodi ricorrenti di ipoglicemia ipochetotica, spesso associata a cardiomiopatia ipertrofica con versamento pericardico o aritmia, che possono portare ad arresto cardiorespiratorio. Questi sintomi possono manifestarsi in epoca neonatale e comunque prima del secondo anno di vita. Il trattamento comprende l'infusione di glucosio e la supplementazione ipercalorica con trigliceridi a catena media, per arrestare la lipolisi e con L-carnitina (50-100 mg/Kg/die). Durante la tarda infanzia e la maturità, la malattia si può presentare come intolleranza all'esercizio fisico, dolore muscolare, episodi ricorrenti di rhabdomiolisi scatenata dal digiuno, raffreddore, febbre o esercizio prolungato. Il profilo degli acidi organici urinari è poco informativo; al contrario, i livelli plasmatici degli acidi grassi a catena lunga (C14:1) e dell'acilcarnitina consentono di sospettare la diagnosi. La malattia è confermata dalla misurazione dell'attività della VLCAD sui fibroblasti cutanei in coltura, sui linfociti o sulle biopsie tissutali. La diagnosi prenatale è disponibile con la misurazione enzimatica sul trofoblasto (biopsia o coltura cellulare) o sulle cellule del liquido amniotico. Lo studio molecolare evidenzia un elevato numero di mutazioni diverse. *Autore: Dott. C. Vianey-Saban (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena molto lunga

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta, media e molto lunga

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dei difetti della beta-ossidazione (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta, media e molto lunga (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA

Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica del deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta, media e molto lunga

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta, media e molto lunga (spot per acilcarnitine, acidi organici urinari, acido lattico, N.E.F.A.)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare e biochimica delle encefalomiopatie metaboliche (geni ETFDH, ETF, CPT2, MCAD, VLCAD)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco, Dr. TARONI Franco

Diagnosi biochimica del deficit di acil-CoA deidrogenasi (a catena corta e lunga)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Deficit di acil-CoA deidrogenasi, tipo 9

ORPHA99901

MIM: 611126

Vedere: Deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena molto lunga

Deficit di aconitasi

ORPHA43115

MIM: 255125

Questa malattia è caratterizzata da miopatia associata a grave intolleranza all'attività fisica e al deficit di succinato deidrogenasi e aconitasi nei muscoli scheletrici. È stata descritta in 19 soggetti appartenenti a 9 famiglie del nord della Svezia. L'esordio dell'intolleranza all'attività fisica si manifesta durante l'infanzia. L'attività fisica, anche se moderata, si associa a palpazioni cardiache, acidosi lattica, affaticamento, debolezza muscolare e dispnea. L'attività fisica intensa può causare episodi acuti che si accompagnano a debolezza della musco-

latura profonda con dolori e gonfiori, mioglobinuria e, nei casi gravi, paralisi muscolare estesa e shock circolatorio. In alcuni pazienti è stata osservata ipertrofia dei polpacci. La miopatia associata al deficit di succinato deidrogenasi e aconitasi è trasmessa come carattere autosomico recessivo e recentemente è stato scoperto che è dovuta alle mutazioni del gene che codifica per la proteina dell'impalcatura per il cluster ferro-zolfo (ISCU; 12q24.1). L'ISCU ha un ruolo importante nella formazione del cluster ferro-zolfo ed è quindi essenziale per l'attività delle proteine mitocondriali che contengono ferro-zolfo, come la succinato deidrogenasi e l'aconitasi. La diagnosi richiede analisi fisiologiche, biochimiche e istochimiche. I test da sforzo rivelano una bassa tolleranza al lavoro fisico, che si associa a diminuzione della capacità ossidativa, un consumo muscolare massimo di ossigeno e risposta circolatoria ipercinetica (output cardiaco esagerato in rapporto al tasso del consumo di ossigeno). Un aumento dei carichi di lavoro provoca un incremento delle concentrazioni di lattato e piruvato nel sangue. L'analisi biopatica dei muscoli scheletrici mostra un difetto di succinato deidrogenasi e aconitasi. L'istologia rivela la presenza di inclusioni di ferro-zolfo nei mitocondri, che indicano un sovraccarico di ferro mitocondriale. L'identificazione di ISCU come gene-malattia consente ora la conferma della diagnosi con analisi molecolari. Al momento non è disponibile nessun trattamento per la malattia. La recente scoperta del difetto genetico potrebbe consentire di sviluppare nuovi approcci terapeutici basati sulla correzione del difetto nell'omeostasi del ferro intracellulare. La prognosi per il paziente è variabile; gli attacchi acuti da sforzo fisico si associano a shock circolatorio e hanno esiti fatali in alcuni pazienti. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Deficit di adenilsuccinasi

Vedere: Deficit di adenilsuccinato liasi

Deficit di adenilsuccinato liasi

ORPHA46

MIM: 103050

Questa malattia, a trasmissione autosomica recessiva, viene definita deficit di adenilsuccinasi, enzima che catalizza la sintesi purinica in due fasi successive: la conversione di succinil aminoimidazolo carbossamide riboside (SAICAR) e la conversione di adenilsuccinato a AMP. Il quadro clinico è poco specifico e comprende ritardo psicomotorio, epilessia e, frequentemente, autismo, talvolta associato a ritardo della crescita e amiotrofia. La diagnosi si basa sulla dimostrazione del SAICAR nel plasma, nelle urine e nel liquido cerebrospinale, mediante una tecnica specifica confermata su cromatografia liquida ad alta pressione. Il deficit enzimatico può essere dimostrato sui leucociti e sui fibroblasti. Non esiste una terapia efficace. La diagnosi prenatale è possibile. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dei difetti del metabolismo delle purine (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di adenilosuccinato liasi (ADSL)

Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica del deficit di adenilosuccinato liasi

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica del deficit di adenilsuccinato liasi (dosaggio purine)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di adenosina deaminasi

Vedere: Immunodeficienza combinata grave legata a deficit di adenosina deaminasi

Deficit di adenosina monofosfato deaminasi

ORPHA45

MIM: 102770

Il deficit di adenosina monofosfato (AMP) deaminasi è una malattia metabolica, della quale sono state descritte due forme. È stato osservato un deficit della attività dell'isoforma eritrocitaria dell'AMP deaminasi in alcuni soggetti che presentano bassi livelli di acido urico nel plasma; tuttavia questo dato clinico non ha nessuna rilevanza. Il deficit di mioadenilato deaminasi configura una malattia ereditaria del metabolismo energetico del muscolo, che si associa ad un deficit di attività dell'AMP deaminasi nei muscoli scheletrici. È caratterizzato da dolori muscolari da sforzo, crampi e/o fatica precoce. Circa 1-2% della popolazione caucasica è portatrice del difetto genico responsabile del deficit di mioadenilato deaminasi, ma solo una piccola percentuale dei portatori è sintomatica. La prevalenza non è nota, ma sono state descritte diverse centinaia di pazienti. I due sessi sono colpiti con la stessa frequenza. La maggior parte dei pazienti lamenta sintomi dopo sforzo: fatica rapida, crampi e mialgie. I sintomi compaiono durante l'infanzia, l'adolescenza o all'inizio dell'età adulta o anche più tardi, con frequenze analoghe in tutte le classi di età. Successivamente all'evoluzione dei sintomi nei primi anni, la malattia tende di solito a stabilizzarsi. Non sono presenti segni di distrofia muscolare o di deperimento muscolare. La malattia colpisce esclusivamente i muscoli scheletrici. I muscoli lisci e gli altri organi non sono colpiti, in quanto la malattia si associa a un deficit specifico di attività dell'adenilato deaminasi nei muscoli scheletrici. La trasmissione è autosomica recessiva. La maggior parte dei pazienti è omozigote per la mutazione nonsense C34-T nel gene AMPD1 (adenosina monofosfato deaminasi 1). Questa mutazione crea un codone di stop precoce, impedendo la sintesi della proteina enzimaticamente attiva. Il deficit interrompe il ciclo purina-nucleotide e, quindi, la produzione di energia muscolare. Sorprendentemente, però, sono stati descritti soggetti asintomatici con deficit di AMP deaminasi, osservazione che suggerisce l'esistenza di altri fattori implicati nello sviluppo dei sintomi miopatici. La diagnosi si basa sulla colorazione istochimica o sull'analisi biochimica della biopsia muscolare, che mettono in evidenza un deficit di attività dell'adenilato deaminasi, oppure sulla identificazione molecolare della mutazione responsabile della malattia. Al momento non è disponibile nessuna terapia medica. I sintomi migliorano con la somministrazione di D-ribosio. Tuttavia, gli effetti di questo zucchero sono solo a breve termine e i benefici scompaiono nei giorni successivi alla somministrazione. *Autore: Dott. M. Gross (febbraio 2007)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Deficit di adenosin fosforibosiltransferasi

Vedere: 2,8-diidrossiadenina urolitiasi

Deficit di adesione leucocitaria (LAD)

ORPHA2968

MIM: 116920

Il deficit di adesione leucocitaria (LAD) è un'immunodeficienza primitiva caratterizzata da un'anomalia del processo di adesione dei leucociti, marcata leucocitosi e infezioni ricorrenti. La prevalenza non è nota, ma fino ad ora sono stati descritti meno di 350 casi. I primi segni compaiono di solito durante l'infanzia o nella prima infanzia. Sono stati individuati tre diversi tipi di difetto: LAD-1 (si veda questo termine), caratterizzato da infezioni batteriche ricorrenti e tendenzialmente mortali; LAD-2 (si veda questo termine) caratterizzato da leucocitosi, infezioni ricorrenti, grave ritardo della crescita e ritardo mentale; LAD-3 (si veda questo termine; anche noto come variante di LAD-1), caratterizzato da gravi infezioni batteriche e gravi alterazioni della coagulazione. Il difetto dell'adesione leucocitaria è caratterizzato da anomalie dell'infiammazione, in particolare un'alterazione della migrazione dei globuli bianchi dai vasi sanguigni verso la sede dell'infezione, che impedisce al leucocita di aderire all'endotelio. Il LAD-1 è dovuto alle mutazioni del gene ITGB2 (21q22.3), che codifica per la beta-2 integrina Cd18. Il LAD-2 origina da mutazioni nel gene SLC35C1 che codifica per guanosina 5'-difosfato (GDP) - che trasporta il fucosio. Il LAD-3 è causato da mutazioni del gene FERMT3 (11q13.1), che codifica la kindlina-3 nelle cellule ematopoietiche. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sui sintomi clinici e sull'emocromo che rivela neutrofilia. La citometria a flusso nel LAD-1 e nel LAD-2 deve essere utilizzata per analizzare l'espressione di CD18 e CD15, mentre nel caso della LAD-3 è necessario analizzare l'aggregazione piastrinica. In tutti i casi la diagnosi può essere confermata con l'analisi genetica. La diagnosi differenziale si pone con il deficit di IRAK-4, la sindrome da iper-IgE autosomica dominante, la granulomatosi cronica (si vedano questi termini), le alterazioni dei neutrofili e la reazione leucemoide. La diagnosi prenatale si basa sull'analisi genetica dei villi coriali. La consulenza genetica deve essere consigliata ai pazienti e alle loro famiglie. La presa in carico dipende dal tipo di LAD. Il trattamento mira al controllo delle infezioni con la terapia antibiotica. In molti casi è necessario il trapianto di midollo osseo. I pazienti che non ricevono il trapianto delle cellule staminali ematopoietiche di solito muoiono a causa delle infezioni entro i primi due anni di vita. Il tasso di sopravvivenza dei pazienti con LAD-1 che si sottopongono al trapianto di midollo osseo è del 75%. Alcuni pazienti affetti da LAD-2 sopravvivono fino all'età adulta. *Autore: Prof. A. Etzioni (maggio 2009)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Deficit di adesione leucocitaria, tipo 1

ORPHA99842

MIM: 116920

Il deficit di adesione leucocitaria, tipo 1, (LAD-1) è una forma di LAD (si veda questo termine) caratterizzata da infezioni bat-

teriche ricorrenti che possono portare al decesso. Una persona ogni milione ne è affetta. In genere, i primi segni compaiono durante l'infanzia o la prima infanzia. Le infezioni batteriche interessano la cute, il cavo orale e le vie respiratorie, e, nel primo caso, possono evolvere in ulcere gravi. È caratteristico il ritardo nel distacco del cordone ombelicale. Nell'adulto sono comuni le parodontiti gravi, che possono esitare nella perdita prematura dei denti. Nella sede dell'infezione non è presente gonfiore, arrossamento, calore, né pus. La LAD-1 è causata dalle mutazioni del gene ITGB2 (21q22.3), che codifica la beta-2-integrina, CD18, che riveste un ruolo fondamentale nell'adesione dei leucociti all'endotelio. La trasmissione è autosomica dominante. La gravità della malattia correla con il grado di deficit di CD18. La diagnosi si basa sull'esame emocromocitometrico completo, che rivela iperleucocitosi neutrofila. La citometria a flusso consente di evidenziare una ridotta espressione di CD18 sui leucociti. La conferma della diagnosi si basa sull'analisi delle mutazioni del gene ITGB2. La diagnosi differenziale si pone con il deficit di IRAK-4, la sindrome da iper-IgE autosomica dominante, la granulomatosi cronica, altre immunodeficienze primitive (si vedano questi termini) e la reazione leucemoide. La diagnosi prenatale si basa sull'analisi biochimica e molecolare sui villi coriali o sugli amniociti nelle famiglie affette nelle quali sono state individuate le mutazioni. La citometria a flusso può essere eseguita alla 20^a settimana di gestazione. La presa in carico si basa sul controllo delle infezioni con la somministrazione di antibiotici. L'unico trattamento possibile per la LAD-1 è il trapianto di cellule ematopoietiche, ma in futuro la terapia genetica potrebbe diventare un'alternativa. La prognosi dipende dalla gravità della malattia. I soggetti affetti da LAD-1 grave, che non ricevono il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, muoiono di solito nei primi due anni di vita a causa delle infezioni; i soggetti affetti da forme più lievi hanno maggiore probabilità di raggiungere l'età adulta. Il tasso di sopravvivenza dopo il trapianto di midollo osseo è del 75%. *Autore: Prof. A. Etzioni (maggio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit d'espressione delle proteine d'adesione leucocitarie tipo 1

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Speciali Civili, BRESCIA

Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele,

Dr. SAVOLDI Gianfranco

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Deficit di adesione leucocitaria, tipo 2 ORPHA99843

MIM: 266265

Il deficit di adesione leucocitaria tipo 2 (LAD-2) è una forma di LAD (si veda questo termine) caratterizzata da infezioni batteriche ricorrenti, grave ritardo della crescita e ritardo mentale. Si tratta di una forma molto rara, con meno di 10 casi noti. I pazienti presentano il fenotipo Bombay (non esprimono l'antigene H). Una caratteristica comune sono i dismorfismi facciali, da depressione della sella nasale. Con il passare del tempo insorge caratteristicamente una grave parodontite, che causa la perdita prematura dei denti. Nell'età adulta il ritardo mentale e il ritardo della crescita, piuttosto che le infezioni, costituiscono le caratteristiche cliniche più importanti. La LAD-2 è una sindrome glicoproteica da deficit di carboidrati (sindrome CDG; si veda questo termine) ed è quindi anche nota come CDG 2c. È causata da mutazioni del gene SLC35C1 (11p11.2), che codifica la guanosina 5'-difosfato (GDP), un trasportatore del fucosio, localizzato nell'apparato del Golgi, che trasporta il GDP-fucosio dal citoplasma al Golgi, dove funge da substrato per la fucosilazione. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sull'osservazione clinica e sull'esame emocromocitometrico completo che evidenzia iperleucocitosi neutrofila. La tipizzazione del sangue permette di individuare il gruppo sanguigno Bombay, che è presente in tutti i pazienti affetti da LAD-2 ed è estremamen-

te raro nella popolazione generale. La diagnosi finale si basa sull'analisi genetica. Non esiste una diagnosi differenziale in quanto i sintomi clinici della malattia, comprese le infezioni ricorrenti, la leucocitosi, il gruppo sanguigno Bombay e il grave ritardo della crescita e dello sviluppo mentale sono caratteristici della LAD-2. Nelle famiglie nelle quali è stata identificata la mutazione del gene è possibile eseguire la diagnosi prenatale attraverso l'analisi biochimica e molecolare sui villi coriali e sugli amniociti. La presa in carico prevede il controllo delle infezioni e l'uso di antibiotici. In alcuni casi può migliorare la funzione fagocitaria a seguito della sostituzione del fucosio. Le infezioni sono raramente mortali e le attese di vita raggiungono l'età adulta. *Autore: Prof. A. Etzioni (maggio 2009)*.

Vedere: Sindrome CDG

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS
APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di adesione leucocitaria, tipo 3 ORPHA99844

MIM: 612840

Il difetto dell'adesione leucocitaria tipo 3 (LAD-3) è una forma di LAD (si veda questo termine) caratterizzata da gravi infezioni batteriche e da un difetto grave della coagulazione. È una forma estremamente rara, con solo 17 casi accertati. I primi segni si manifestano durante l'infanzia o nella prima infanzia. I pazienti presentano le infezioni caratteristiche della LAD-1, che li mettono a rischio di decesso, e un'alterazione della coagulazione simile alla trombostenia di Glanzmann (si veda questo termine). Nelle sedi delle infezioni può mancare il pus. La LAD-3 è causata dalle mutazioni del gene FERMT3 (11q13.1), che codifica la kindlina-3 nelle cellule ematopoietiche. Le mutazioni causano un difetto nella attivazione delle beta-integrine. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sull'osservazione clinica e sull'esame emocromocitometrico completo, che rivela la presenza di iperleucocitosi neutrofila. La diagnosi prenatale si basa sull'analisi biochimica e molecolare sulle cellule dei villi coriali. La presa in carico prevede il controllo delle infezioni e comprende il trattamento sintomatico con antibiotici e trasfusioni di sangue. Il trapianto di midollo è l'unica alternativa terapeutica. La prognosi è grave e se il paziente non viene sottoposto al trapianto di midollo muore di solito nella prima infanzia. *Autore: Prof. A. Etzioni (maggio 2009)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Deficit di alanina-gliossilato aminotransferasi

ORPHA93598

MIM: 259900

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'iperossaluria, tipo 1 e 2

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi molecolare dell'iperossaluria, tipo 1 e 2 (geni AGXT e GRHPR)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga, OR-BASSANO (TO)

Pr. DE MARCHI Mario, Dr. GIACHINO Daniela

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di aldeide deidrogenasi

Vedere: Sindrome di Sjögren-Larsson

Deficit di aldolasi A muscolare

ORPHA57

MIM: 611881

L'aldolasi è un enzima della glicolisi, che scinde il fruttosio 1-6 difosfato in due trifosfati. L'aldolasi A è preponderante nel muscolo ed il suo deficit può causare miopatia con intolleranza allo sforzo ed episodi di rhabdomiolisi, accompagnati o meno da anemia emolitica (l'aldolasi A è preponderante nei globuli rossi). La trasmissione ereditaria è di tipo autosomico recessivo. *Autore: Dott. C. Baussan (aprile 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Deficit di alfa-1,4-glucosidasi acida

Vedere: Glicogenosi, tipo 2

Deficit di alfa-1-antitripsina

ORPHA60

MIM: 613490

Il deficit di alfa-1-antitripsina (AATD) è una malattia genetica che si manifesta con enfisema polmonare, cirrosi epatica e, raramente, con pannicolite. È caratterizzata da bassi livelli di AAT nel siero, il principale inibitore delle proteasi sieriche umane. La prevalenza nella popolazione dell'Europa occidentale è circa 1/2500, ed è strettamente correlata alla discendenza scandinava nella popolazione. Gli alleli-malattia più comuni in Nord Europa sono PI Z e PI S, e la maggior parte degli individui con la forma grave di AATD sono PI ZZ. Le manifestazioni cliniche possono variare ampiamente tra i pazienti, dalle forme asintomatiche a quelle con malattie fulminanti del fegato o del polmone. I genotipi ZZ e SZ di AATSD sono fattori di rischio per lo sviluppo di sintomi respiratori (dispnea e tosse), enfisema ad esordio precoce e broncopneumopatia ostruttiva precoce nell'adulto. I fattori ambientali come il fumo di sigaretta e l'esposizione alla polvere sono fattori di rischio aggiuntivi e sono stati associati alla progressione accelerata di questa condizione. Il genotipo ZZ di AATD può portare anche allo sviluppo di malattie epatiche acute o croniche durante l'infanzia o nella vita adulta: segni clinici caratteristici sono l'ittero prolungato dopo la nascita con iperbilirubinemia coniugata e i valori alterati degli enzimi epatici. L'insufficienza epatica secondaria a cirrosi si presenta intorno ai 50 anni. La pannicolite necrotizzante e le vasculiti secondarie si presentano molto raramente. L'AATD è causata da una mutazione del gene SERPINA1 (14q32.1), che codifica per l'AAT, e si trasmette con modalità autosomica recessiva. La diagnosi può essere stabilita in base ai

bassi livelli di AAT nel siero e alla isoelettrofocalizzazione. La diagnosi differenziale dovrebbe escludere le malattie emorragiche o l'ittero, le infezioni virali, l'emocromatosi, la malattia di Wilson e l'epatite autoimmune (si vedano questi termini). Per il trattamento della malattia polmonare si raccomanda terapia aggiuntiva con alfa-1-antitripsina per via intravenosa, vaccinazioni annuali contro l'influenza e vaccinazioni antipneumococche ogni 5 anni. Il sollievo dall'affanno può essere ottenuto con broncodilatatori a lunga durata d'azione e corticosteroidi per via inalatoria. Negli stadi finali delle malattie epatiche e polmonari può essere necessario ricorrere al trapianto d'organo. La prognosi nei pazienti con AATD e cirrosi generalmente è molto grave. *Autori: Dott. L. Fregonese e Dott. J. Stolk (giugno 2008)*. Tratto da Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:16.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit di alfa-1-antitripsina

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare del deficit di alfa-1-antitripsina

Azienda Ospedaliera San Paolo, MILANO

Dr. BIONDI Maria Luisa, Pr. MELZI D'ERIL Gian Vico

Diagnosi molecolare del deficit di alfa-1-antitripsina (gene AAT)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare del deficit di alfa-1-antitripsina

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare del deficit di alfa-1-antitripsina (gene PI)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare del deficit di alfa-1-antitripsina

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare del deficit di alfa-1-antitripsina

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA

Pr. BARLATI Sergio, Dr. MARCHINA Eleonora

Diagnosi molecolare del deficit di alfa-1-antitripsina (gene SERPINA1)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA

Dr. FERRAROTTI Ilaria, Dr. LUISETTI Maurizio, Dr. ZORZETTO

Michele

Diagnosi molecolare del deficit di alfa-1-antitripsina (gene SERPINA)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA

Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolare del deficit di alfa-1-antitripsina (gene SERPINA1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

Alfa1-AT - Associazione Nazionale dei Pazienti Portatori del Deficit di Alfa1-Antitripsina

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Deficit di alfa-chetoglutarato deidrogenasi

Vedere: Aciduria ossoglutarica

Deficit di alfa-D-mannosidosi lisosomiale

Vedere: Alfa-mannosidosi

Deficit di alfa-galattosidasi A

Vedere: Malattia di Fabry

Deficit di alfa-L-fucosidasi

Vedere: Fucosidosi

Deficit di alfa-L-iduronidasi

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 1

Deficit di alfa-metilacetoacetil-CoA tiolasi

Vedere: Acidosi chetonica da deficit di beta-chetotiolasi

Deficit di alfa-N-acetilgalattosaminidasi ORPHA3137

MIM: 609241

Il deficit di alfa-N-acetilgalattosaminidasi è una malattia da sovraccarico lisosomiale di oligosaccaridi o glicoproteine, a trasmissione autosomica recessiva. La prevalenza della malattia è sconosciuta: sono stati riportati 12 casi in 8 famiglie. Una forma infantile grave, insorta alla fine del primo anno di età (malattia di Schindler), è stata inizialmente descritta in due bambini di una stessa famiglia, che presentavano ipotonia progressiva, segni extrapiramidali e rapida regressione psicomotoria. Questi bambini sembrano anche affetti da un'altra malattia (distrofia neuroassonale) responsabile di una rapida evoluzione neurologica. Sono stati descritti alcuni pazienti adulti con angiocheratomi analoghi a quelli della malattia di Fabry e con ritardo mentale moderato (malattia di Kanzaki). Sono state, inoltre, descritte forme intermedie con epilessia, turbe comportamentali e ritardo psicomotorio di gravità variabile. La diagnosi biologica si basa sull'evidenza di un'alterazione caratteristica nella cromatografia degli oligosaccaridi urinari, che è confermata dai livelli di attività dell'alfa-N-acetilgalattosaminidasi nei leucociti, nei fibroblasti, nel trofoblasto o negli amniociti. Il gene, che è stato localizzato in 22q13, è stato clonato e sono state identificate alcune mutazioni. La terapia è sintomatica. *Autori: Dott. R. Froissart e Dott. I. Maire (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di alfa-N-galattosaminidasi

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della malattia di Schindler

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica della malattia di Schindler

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di amilo-1,6-glucosidasi

Vedere: Glicogenosi, tipo 3

Deficit di anidrasi carbonica 2

Vedere: Osteopetrosi con acidosi tubulare renale

Deficit di arginina:glucina amidinotransferasi

ORPHA35704

MIM: 612718

Il deficit di arginina:glucina amidinotransferasi (GAAT) è caratterizzato da ritardo psicomotorio e livelli molto bassi di guanidinoacetato e creatina nel plasma e nelle urine. La creatina è sensibilmente ridotta anche a livello cerebrale. La GAAT è coinvolta nel metabolismo energetico a livello della sintesi della creatina. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi precoce e la somministrazione di creatina preven-gono la comparsa dei sintomi della malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di arginina:glucina amidinotransferasi (gene AGAT)

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Pr. CARDUCCI Carla, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica del deficit di arginina:glucina amidinotransferasi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di argininosuccinasi

Vedere: Aciduria argininosuccinica

Deficit di argininosuccinato sintetasi

Vedere: Citrullinemia

Deficit di arilsulfatasi A

Vedere: Leucodistrofia metacromatica

Deficit di arilsulfatasi B

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 6

Deficit di aromatasi

ORPHA91

MIM: 613546

L'aromatasi o citocromo P450 è l'enzima che sintetizza gli estrogeni dagli androgeni. Il gene relativo (CYP19) è localizzato sul cromosoma 15q21.1. Il deficit di aromatasi è una rara malattia, trasmessa come carattere autosomico recessivo. Le mutazio-

ni puntiformi fino ad oggi identificate si localizzano soprattutto negli esoni 9 e 10. Durante la gravidanza, gli androgeni fetali non si convertono in estrogeni, a causa del deficit dell'aromatasi placentare, che esita in un aumento dei livelli di testosterone nel plasma materno e in una riduzione dei livelli di estrogeni. Di conseguenza, le donne gravide mostrano irsutismo, che si risolve spontaneamente dopo il parto. Alla nascita le neonate presentano pseudoermafroditismo da virilizzazione dei genitali esterni. Nelle donne adulte, la sintomatologia clinica comprende ritardo puberale, ipoplasia mammaria e amenorrea primaria, con ovaio policistico. Negli uomini, la diagnosi viene posta più tardi durante l'età adulta, quando si manifesta alta statura da chiusura epifisaria incompleta, proporzioni dello scheletro di tipo eunoicoide, osteoporosi e obesità. La somministrazione di basse dosi di estrogeni consente di completare la maturazione ossea dopo la chiusura completa delle epifisi e produce un aumento della densità ossea. I livelli degli estrogeni nel plasma sono molto bassi mentre l'FSH, l'LH e il testosterone sono lievemente aumentati. Due pazienti su 5 presentano criptorchidismo monolaterale o bilaterale. Lo spermogramma mostra oligo-astenospermia. L'attività sessuale è normale. La peculiarità più interessante è la presenza di un fenotipo metabolico caratterizzato da steatoepatite, insulino-resistenza con acanthosis nigricans ed elevata concentrazione di trigliceridi. Il CYP19 è ubiquitariamente espresso, soprattutto nelle gonadi, nella placenta, nel tessuto adiposo, negli osteoblasti, nella mammella e nel cervello. Il gene-malattia contiene 10 esoni, il primo dei quali è trascritto, ma non tradotto. Esistono diversi esoni che vanno incontro a splicing alternativi, con espressione tessuto-specifica, ognuno dei quali si associa a un diverso promotore. Gli mRNA corrispondenti differiscono nell'estremità 5', ma producono la stessa proteina. *Autore: Dott. M.L. Kottler (novembre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit di aromatasi (gene CYP19A1)
Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilla, Pr. CICOGNANI Alessandro

Diagnosi molecolare del deficit di aromatasi
Ospedale maggiore, PARMA

Pr. GHIZZONI Lucia, Dr. VOTTERO Alessandra

Diagnosi molecolare del deficit di aromatasi
Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare del deficit di aromatasi (gene CYP19A1)
Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare del deficit di aromatasi (gene CYP19A1)
Policlinico Universitario di Padova, PADOVA

Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Deficit di ARSB

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 6

Deficit di aspartilglucosaminidasi

Vedere: Aspartilglucosaminuria

Deficit di aspartoacilasi

Vedere: Malattia di Canavan

Deficit di ATP sintetasi

ORPHA1194

MIM: 604273

Laboratori

Diagnosi biochimica dei difetti della catena respiratoria e della sintesi dell'ATP mitocondriale

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Pr. BERTINI Enrico

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitochondriali

Deficit di beta-alanina sintasi

Vedere: Deficit di beta-ureidopropionasi

Deficit di beta-glucuronidasi

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 7

Deficit di beta-mannosidasi lisosomiale

Vedere: Beta-mannosidasi

Deficit di beta-ureidopropionasi

ORPHA65287

MIM: 613161

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di beta-ureidopropionasi

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Deficit di bilirubina uridina-difosfato glucuronosiltransferasi

Vedere: Sindrome di Crigler-Najjar

Deficit di bilirubina uridina-difosfato glucuronosiltransferasi, tipo 1

Vedere: Sindrome di Crigler-Najjar, tipo 1

Deficit di bilirubina uridina-difosfato glucuronosiltransferasi, tipo 2

Vedere: Sindrome di Crigler-Najjar, tipo 2

Deficit di BTK

Vedere: Agammaglobulinemia legata all'X

Deficit di butiril-colinesterasi

ORPHA132

MIM: 177400

Il deficit di butiril-colinesterasi (BChE) è una malattia del metabolismo caratterizzata da apnea prolungata dopo somministrazione di alcuni anestetici, come i miorilassanti succinilcolina o mivacurio e altri anestetici locali contenenti un estere. La durata dell'apnea dipende dall'entità del deficit enzimatico. La prevalenza del difetto è più alta nella popolazione bianca, nella quale il 3,4-4% della popolazione presenta un difetto parziale, che causa un'apnea leggermente più lunga del normale (da 5 minuti a 1 ora); una persona ogni 2.500 presenta un'apnea che dura

più di un'ora. Le persone nelle quali il BChE non è dosabile presentano apnee superiori alle 8 ore. La prevalenza di questa forma grave è stimata in 1/100.000 persone. Il deficit di BChE è una malattia multifattoriale. La forma ereditaria è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta a mutazioni nel gene BChE, localizzato nel locus E1 del cromosoma 3 (3q26.1-q26.2); sono state identificate diverse varianti atipiche. Tuttavia, il deficit di BChE e la sensibilità agli anestetici possono manifestarsi durante la gravidanza, nei neonati o in associazione ad altre patologie (infezioni croniche, malnutrizione, malattie epatiche, alcuni tumori ecc.). La diagnosi è possibile in base all'analisi della attività dell'enzima su campioni plasmatici o con il test di inibizione con dibucaina o fluoruro. Le analisi del DNA, che comunque non vengono eseguite in maniera sistematica, possono identificare i portatori eterozigoti di alleli atipici. Le persone portatrici del deficit sono asintomatiche, a meno che non siano esposte ad agenti bloccanti neuromuscolari. Tuttavia, dopo l'anestesia, queste persone possono presentare paralisi respiratoria prolungata, per la quale si rende necessaria la ventilazione meccanica fino alla metabolizzazione degli anestetici in eccesso e la restituzione di una funzione neurologica normale. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit di butiril-colinesterasi

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO

Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Deficit di carbamoil-fosfatossintetasi

ORPHA147

MIM: 237300

Il deficit di carbamoil-fosfatossintetasi è un deficit enzimatico trasmesso con modalità autosomica recessiva, specificatamente riscontrato a livello dello stomaco e dell'intestino, che causa iperammoniemia congenita e difetto di sintesi della citrullina. Nella maggioranza dei casi, la malattia insorge nel periodo neonatale con coma iperammoniemico talvolta associato a chetoacidosi, oppure, più raramente, durante l'infanzia con coma iperammoniemico ricorrente o con sintomatologia cronica di vomito, intolleranza proteica, ipotonia, ritardo mentale, arresto della crescita staturale-ponderale. La diagnosi viene sospettata in presenza di iperammoniemia, aumento della glutamina plasmatica e diminuzione di citrullina, e deve essere confermata dal dosaggio enzimatico su biopsia epatica o intestinale. La terapia si basa su una rigorosa dieta ipoproteica per tutta la vita, associata a supplementazione di citrullina, arginina, sodio benzoato e sodio fenilbutirrato. La diagnosi prenatale è possibile a condizione che sia stata identificata la mutazione. Alcune forme della malattia rispondono al trattamento con carbamil glutammato e devono essere differenziate dal deficit di acetil-glutammato sintetasi, che è dovuto a un difetto di attivazione della carbamoil-fosfatossintetasi. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di carbamoil-fosfatossintetasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica del deficit di carbamoil-fosfatossintetasi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di carbamoil-fosfatossintetasi (gene CPS1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica del deficit di carbamoil-fosfatossintetasi (dosaggio aminoacidi plasmatici, ammonio e acido orotico)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di carnitina-acilcarnitina traslocasi

ORPHA159

MIM: 212138

Il deficit di carnitina-acilcarnitina traslocasi (CACT) è una malattia autosomica recessiva dell'ossidazione degli acidi grassi a catena lunga. Il trasportatore carnitina-acilcarnitina è una proteina della membrana mitocondriale interna, che catalizza lo scambio tra la carnitina interna e l'acilcarnitina esterna. La CACT umana è stata clonata ed è stata chiarita la struttura e l'organizzazione del gene. Il deficit di CACT causa una grave malattia che può esitare in morte improvvisa neonatale o infantile. Sono stati descritti circa 30 pazienti, la maggior parte dei quali presentava distress neurologico neonatale (letargia, difficoltà di alimentazione), anomalie del ritmo cardiaco e ipoglicemia ipochetotica, con iperammoniemia. In seguito si possono manifestare epatomegalia e cardiomiopatia ipertrofica. Gli acidi organici urinari sono più o meno informativi ai fini della diagnosi biologica. La determinazione del profilo di acilcarnitina ematica e gli studi in vitro dell'ossidazione degli acidi grassi nei linfociti e nei fibroblasti sono i metodi di elezione per la diagnosi, che può essere confermata con la determinazione specifica dello scambio carnitina-acilcarnitina sulle cellule permeabilizzate con digitonina. Il trattamento implica il blocco della lipolisi, evitando il digiuno mediante infusione di glucosio o pasti frequenti, e alimentazione notturna con sondino naso-gastrico, con una dieta ad alto contenuto di carboidrati e basso contenuto di grassi. È considerata utile anche la supplementazione di L-carnitina. Dovrebbe essere limitato l'apporto di acidi grassi a catena lunga che dovrebbero essere sostituiti con trigliceridi a catena media. È disponibile la diagnosi prenatale mediante analisi enzimatiche o molecolari. *Autore: Dott. M. Brivet (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di carnitina-acilcarnitina traslocasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica del deficit di carnitina-acilcarnitina traslocasi (gene SLC25A20)

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica dei difetti della beta-ossidazione (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi molecolare e biochimica delle encefalomiopatie metaboliche (geni ETFDH, ETF, CPT2, MCAD, VLCAD)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco, Dr. TARONI Franco

Diagnosi biochimica del deficit della carnitina ed acilcarnitina

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di carnitina-palmitoil transferasi 1

ORPHA156

MIM: 255120

I deficit di carnitina-palmitoil transferasi 1 (CPT1) sono malattie autosomiche recessive che interessano l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga (LCFA). La CPT 1 è implicata nel trasferimento dei LCFA dal citosol ai mitocondri dove si ossidano. La CPT 1 è inibita dal malonil-CoA, che regola l'ossidazione mitocondriale dei LCFA. È localizzata nella membrana mitocondriale esterna. Anche se la CPT 2 ha solo una isoforma, la CPT 1 umana ne ha due: l'isoforma "L" si trova nel fegato, mentre l'isoforma "M" è sintetizzata nel muscolo scheletrico. Sono stati osservati circa 10 casi dopo la prima descrizione nel 1981. Si trattava probabilmente di deficit della isoforma L, in quanto i segni clinici erano principalmente crisi ipoglicemiche con ipochetonemia scatenate dal digiuno, che portavano a gravi sequele neurologiche e anche a morte prematura. In nessuno di questi casi sono stati descritti sintomi muscolari o cardiaci. Si può evidenziare il deficit enzimatico nel fegato, nei linfociti o nei fibroblasti in coltura. Un test enzimatico effettuato sul muscolo di questi pazienti risulta normale. Ad oggi è stata identificata un'unica mutazione nel gene che codifica per la CPT 1. È da notare che non esiste una descrizione clinica del deficit della isoforma muscolare (CPT 1 M). *Autori: Dott. J-P. Bonnefont e Dott. L. Thuillier (aprile 2002)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di carnitina-palmitoil transferasi

Policlinico Umberto I, ROMA
 Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica del deficit di carnitina-palmitoil transferasi 1 e 2

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dei difetti della beta-ossidazione (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
 Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica del deficit di carnitina-palmitoil transferasi 1 e 2 (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA
 Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica del deficit di carnitina-palmitoil transferasi tipo 1

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
 Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica del deficit di carnitina-palmitoil transferasi 1 e 2 (dosaggio carnitina plasmatica, profilo acilcarnitine)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
 Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi biochimica del deficit di carnitina-palmitoil transferasi 1 e 2

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
 Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di carnitina-palmitoil transferasi 2 ORPHA157

MIM: 255110

Il deficit di carnitina-palmitoil transferasi 2 (CPT 2) è una patologia ereditaria del metabolismo che colpisce l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga (LCFA). Sono state descritte tre forme di deficit di CPT 2: una forma miopatica, una forma infantile grave e una forma neonatale (si vedano questi termini). Sono stati descritti più di 300 casi con la forma miopatica che è la forma più comune (forma miopatica: 86%, forma infantile grave: 8%, forma neonatale: 6% dei casi). La forma miopatica è la meno grave ed è caratterizzata da attacchi ricorrenti di rabdomioli, dolore muscolare e debolezza scatenati da prolungato esercizio fisico, intolleranza al digiuno, malattie virali o temperature estreme. La forma infantile grave è caratterizzata da grave intolleranza al digiuno che porta ad alterazioni metaboliche come ipoglicemia ipochetotica ed encefalopatia epatica. La forma neonatale letale comprende i sintomi della forma infantile così come i segni dimorfici (per esempio displasia cistica renale). Più di 60 mutazioni del gene CPT2, generalmente sostituzioni aminoacidiche o piccole delezioni, causano il deficit di CPT 2. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi viene fatta inizialmente dalla spettrometria di massa tandem delle acilcarnitine sieriche/plasmatiche seguita dall'analisi mutazionale e dalla misurazione dell'attività dell'enzima CPT2 in linfociti circolanti freschi, muscolo o fibroblasti. La diagnosi differenziale per la forma miopatica dovrebbe includere principalmente la malattia di McArdle, la distrofia muscolare di Duchenne ed il deficit di citocromo c ossidasi (si vedano questi termini), e il deficit di carnitina-acilcarnitina traslocasi (CACT) e di acil-CoA deidrogenasi per gli acidi grassi a catena molto lunga (si vedano questi termini) per le forme infantile e neonatale. La diagnosi prenatale è possibile sulla base di una combinazione di test enzimatici e molecolari. Il trattamento mira ad evitare digiuni prolungati (>12 ore) e ad effettuare una dieta povera di grassi e ricca di carboidrati. La forma miopatica di CPT 2 ha una buona prognosi. La forma infantile grave può portare a morte prematura durante l'infanzia generalmente per aritmie cardiache parossistiche. La forma neonatale è generalmente letale durante i primi mesi di vita. *Autori: Prof. M. Bennett e Prof. C. Stanley (aprile 2010)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di carnitina-palmitoil transferasi

Policlinico Umberto I, ROMA
 Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica del deficit di carnitina-palmitoil transferasi 1 e 2

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dei difetti della beta-ossidazione (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
 Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica del deficit di carnitina-palmitoil transferasi 1 e 2 (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA
 Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica del deficit di carnitina-palmitoil transferasi 2

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica del deficit di carnitina-palmitoil transferasi tipo 2

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
 Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica del deficit di carnitina-palmitoil transferasi 1 e 2 (dosaggio carnitina plasmatica, profilo acilcarnitine)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
 Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare e biochimica delle encefalomiopatie metaboliche (geni ETFDH, ETF, CPT2, MCAD, VLCAD)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
 Dr. RIMOLDI Marco, Dr. TARONI Franco

Diagnosi biochimica del deficit di carnitina-palmitoil transferasi 1 e 2

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
 Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Deficit di carnitina-palmitoil transferasi 2, forma infantile grave

ORPHA228305

MIM: 600649

Vedere: Deficit di carnitina-palmitoil transferasi 2

Deficit di carnitina-palmitoil transferasi 2, forma miopatica

ORPHA228302

MIM: 255110

Vedere: Deficit di carnitina-palmitoil transferasi 2

Deficit di carnitina-palmitoil transferasi 2, forma neonatale

ORPHA228308

MIM: 608836

Vedere: Deficit di carnitina-palmitoil transferasi 2

Deficit di carnosinasi

Vedere: Carnosinemia

Deficit di catalasi

Vedere: Acatalasetemia

Deficit di ceramidasi

Vedere: Malattia di Farber

Deficit di cheto-acido decarbossilasi

Vedere: Leucinosi

Deficit di chinureninasi

Vedere: Encefalopatia da idrossichinureninuria

Deficit di cistationina beta-sintasi

Vedere: Omocistinuria classica da deficit di cistationina beta-sintetasi

Deficit di citocromo C ossidasi, tipo Franco-Canadese

Vedere: Malattia di Saguenay-Lac-St. Jean da deficit di citocromo ossidasi

Deficit di CoA-deidrogenasi dell'acido isovalerico

Vedere: Acidemia isovalerica

Deficit di coenzima Q10

ORPHA35656

MIM: 607426

Laboratori**Diagnosi biochimica dei difetti della catena respiratoria e della sintesi dell'ATP mitocondriale**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Pr. BERTINI Enrico

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali

Deficit di coenzima Q citocromo C riduttasi

ORPHA1460

MIM: 124000

Laboratori**Diagnosi biochimica dei difetti della catena respiratoria e della sintesi dell'ATP mitocondriale**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Pr. BERTINI Enrico

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitochondriali

Deficit di CoQ10

Vedere: Deficit di coenzima Q10

Deficit di COX, tipo Franco-Canadese

Vedere: Malattia di Saguenay-Lac-St. Jean da deficit di citocromo ossidasi

Deficit di creatina cerebrale

Vedere: Deficit di guanidinoacetato metiltransferasi

Deficit di decarbossilasi degli aminoacidi

L-aromatici

ORPHA35708

MIM: 608643

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di decarbossilasi degli aminoacidi L-aromatici

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica del deficit di decarbossilasi degli aminoacidi L-aromatici,

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
 Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Deficit di deidratasi

ORPHA1578

MIM: 264070

Il deficit di deidratasi è una delle cause dell'iperfenilalaninemia da difetto di tetraidrobiopterina. Il deficit di pterina-4-alfa-carbinolamina deidratasi (PCD) è comunque una malattia metabolica non grave, fatta eccezione per il rischio di iperfenilalaninemia indotta. In alcuni casi, sono stati notati: ipotonia, irritabilità che può essere visualizzata con l'EEG, e una lenta acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio. La diagnosi viene posta quando l'isomero 7-biopterina viene identificato, di solito in maniera fortuita, nei liquidi biologici di un neonato con iperfenilalaninemia. Il trattamento si basa essenzialmente sulla dieta e sulla limitazione di fenilalanina nella dieta. *Autore: Prof. J.L. Dhondt (maggio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di tetraidrobiopterina (iperfenilalaninemia maligna)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle aminoacidopatie (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
 Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi molecolare del deficit di deidratasi (PCBD1 gene)

IRCCS Istituto Dermatologico San Gallicano, ROMA

Dr. BIOLCATI Gianfranco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di delta-1-pirrolina 5-carbossilasi sintetasi

Vedere: Neurodegenerazione progressiva - iperlassità articolare - cataratta

Deficit di delta-1-pirrolina-5-carbossilato deidrogenasi

Vedere: Iperprolinemia, tipo 2

Deficit di D-glicerato chinasi

Vedere: Aciduria D-glicerica

Deficit di D-glicerato deidrogenasi

ORPHA93599

MIM: 260000

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'iperossaluria, tipo 1 e 2

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
 Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi molecolare dell'iperossaluria, tipo 1 e 2 (geni AGXT e GRHPR)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga, ORBASSANO (TO)

Pr. DE MARCHI Mario, Dr. GIACHINO Daniela

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di diidrolipoamide deidrogenasi

Vedere: Deficit di lipamide deidrogenasi

Deficit di diidropirimidina deidrogenasi ORPHA1675

MIM: 274270

Laboratori**Diagnosi biochimica del deficit di diidropirimidina e diidropirimidina deidrogenasi**IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano**Diagnosi molecolare del deficit di diidropirimidina deidrogenasi**Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia**Diagnosi biochimica dei difetti del metabolismo delle pirimidine (analisi dei metaboliti)**Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata**Diagnosi biochimica del deficit di diidropirimidina deidrogenasi**Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria**Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPDH)**Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. LAZZARINO Giuseppe**Diagnosi biochimica del deficit di diidropirimidina deidrogenasi**Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta**Diagnosi biochimica del deficit di diidropirimidina deidrogenasi (dosaggio pirimidine)**Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto**Deficit di diidropirimidinasi**

Vedere: Diidropirimidinuria

Deficit di diidropteridina reductasi ORPHA226

MIM: 261630

Il deficit di diidropteridina reductasi (DHPR), una malattia genetica autosomica recessiva, è una delle cause di iperfenilalaninemia maligna da deficit di tetraidrobiopterina. Questo difetto non causa solo iperfenilalaninemia, ma anche un'anomalia nella neurotrasmissione delle monoamine, da malfunzionamento della tirosina e della triptofano idrossilasi, che sono idrossilasi tetraidrobiopterina-dipendenti. Il deficit di DHPR dovrebbe essere sospettato nei neonati che presentano un test neonatale positivo per la fenilchetonuria, soprattutto quando l'iperfenilalaninemia è modesta. L'attività della DHPR può essere misurata attraverso una tecnica adattata ai campioni di sangue secco. Se lasciato senza trattamento, il deficit di DHPR porta alla comparsa di sintomi neurologici attorno ai 4-5 mesi, sebbene alcuni segni clinici siano spesso evidenti fin dalla nascita. I principali sintomi comprendono: ritardo psicomotorio, alterazioni del tono, convulsioni, sonnolenza, irritabilità e anomalie del movimento, ipertermia, ipersalivazione e difficoltà nella deglutizione. Il trattamento mira a riportare i livelli di fenilalaninemia nella norma (restrizione dietetica della fenilalanina o prescrizione di tetraidrobiopterina), e a favorire la normale neurotrasmissione monoaminergica, attraverso la somministrazione di precursori (L-Dopa/carbidopa e 5-idrossitriptofano). L'apporto di acido folico previene il deficit progressivo dei folati cerebrali, mentre gli antifolici, come il cotrimossazolo, sono pericolosi. *Autore: Prof. J.L. Dhondt (febbraio 2005)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica del deficit di tetraidrobiopterina (iperfenilalaninemia maligna)**IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano**Diagnosi biochimica delle aminoacidopatie (analisi dei metaboliti)**Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata**Associazioni**

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di dopamina beta-idrossilasi ORPHA230

MIM: 223360

Il deficit di dopamina beta-idrossilasi (DBH) è una rarissima forma di insufficienza primitiva del sistema autonomo, caratterizzata dalla completa assenza di noradrenalina e di adrenalina nel plasma, in associazione a livelli plasmatici elevati di dopamina, secondari a mutazioni del gene DBH. Viene ereditato in maniera autosomica recessiva e la sua prevalenza non è nota. Sono stati osservati pochi casi. Il deficit di DBH si caratterizza soprattutto per i difetti cardiovascolari e la grave ipotensione ortostatica. Di solito, i primi sintomi compaiono nel periodo perinatale, che è complicato da ipotensione, ipotonia muscolare, ipotermia e ipoglicemia. Questi bambini manifestano una ridotta abilità all'esercizio, a causa dei valori pressori non adeguati allo sforzo importante, fino alla sincope. I sintomi di solito peggiorano progressivamente, durante la tarda adolescenza e la prima giovinezza, con grave ipotensione ortostatica, ptosi palpebrale, occlusione del naso e disturbi sessuali. In seguito, la malattia può evolvere con l'intolleranza alla stazione eretta, ridotte capacità di svolgere attività fisica e morbilità da trauma, associata alle cadute o alla sincope. È possibile ottenere il ripristino dei valori normali di noradrenalina plasmatica con la terapia a base di L-treo-diidrossifenilserina (DOPS). La somministrazione orale di 100-500 mg di DOPS, due o tre volte al giorno, aumenta la pressione e annulla l'intolleranza ortostatica. *Autori: Dott. J.M. Senard e Dott. P. Rouet (marzo 2006)*

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di enolasi

ORPHA299

MIM: 131375

Laboratori**Diagnosi biochimica del deficit di enolasi**

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Deficit di eparan-sulfamidasi

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 3

Deficit di esosaminidasi A

Vedere: Malattia di Tay-Sachs

Deficit di esosaminidasi A e B

Vedere: Malattia di Sandhoff

Deficit di ETFA

Vedere: Deficit multiplo di FAD deidrogenasi

Deficit di ETFB

Vedere: Deficit multiplo di FAD deidrogenasi

Deficit di ETFDH

Vedere: Deficit multiplo di FAD deidrogenasi

Deficit di FAS

Vedere: Sindrome linfoproliferativa autoimmune

Deficit di flavoproteina trasportatrice di elettroni

Vedere: Deficit multiplo di FAD deidrogenasi

Deficit di flavoproteina trasportatrice di elettroni ubiquinone ossidoreduttasi

Vedere: Deficit multiplo di FAD deidrogenasi

Deficit di fosfoenolpiruvato carbossichinasi

ORPHA2880

MIM: 261650

Il deficit di fosfoenolpiruvato carbossichinasi (PEPCK) è una malattia metabolica causata da un difetto della gluconeogenesi. Si tratta di una patologia rara, descritta in meno di 10 pazienti. Le caratteristiche cliniche comprendono l'ipotonia, l'epatomegalia, il difetto di crescita, l'acidosi lattica e l'ipoglicemia. L'autopsia documenta un'infiltrazione adiposa nel fegato e nei reni. Si trasmette come carattere autosomico recessivo. Può essere causata da un difetto di PEPCK citoplasmatico (deficit di fosfoenolpiruvato carbossichinasi 1, PEPCK1) o da un difetto di PEPCK mitocondriale (deficit di fosfoenolpiruvato carbossichinasi 2, PEPCK2). *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica del deficit di fosfoenolo piruvato carbossichinasi (PEPCK)**

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di fosfofruttochinasi muscolare

Vedere: Glicogenosi, tipo 7

Deficit di fosfoglicerato chinasi

ORPHA713

MIM: 300653

Il deficit di fosfoglicerato chinasi (PGK) è una malattia metabolica caratterizzata da anemia emolitica non sferocitica e anomalie del sistema nervoso centrale in varia associazione. La prevalenza non è nota e fino ad oggi sono stati descritti circa 30 casi. La maggior parte dei pazienti presenta anemia emolitica cronica, che può diventare grave in alcuni casi. La miopatia è un segno comune ed è caratterizzata da intolleranza all'esercizio, debolezza muscolare, crampi, mialgie e episodi di mioglobinuria. In alcuni pazienti è stata riscontrata rhabdomiolisi. È frequente il deficit cognitivo, e possono essere presenti anche altri sintomi a carico del sistema nervoso centrale, compresa l'emicrania emiplegica, l'epilessia, l'atassia e il tremore. Sono stati osservati solo pochi pazienti che presentavano i tre segni cardinali della malattia (anemia emolitica, anomalie del sistema nervoso centrale e miopatia), mentre diversi soggetti con deficit di PGK avevano solo la miopatia, in assenza di anemia emolitica. È stato descritto un solo soggetto asintomatico, affetto da una forma leggera di deficit di PGK. Il deficit di PGK viene trasmesso come carattere legato all'X e la maggior parte dei pazienti sono maschi emizigoti. Le femmine eterozigote possono presentare anemia emolitica di grado variabile. Il deficit di PGK è dovuto alle mutazioni del gene PGK1(Xq13.3). Sono state identificate finora circa 20 mutazioni patogenetiche. La PGK è un enzima chiave nella via glicolitica, che catalizza la conversione di 1,3-bisfosfoglicerato in 3-fosfoglicerato e genera ATP. La PGK è un enzima ubiquitario, espresso in tutti i tessuti ad eccezione dei testicoli. La diagnosi si basa sul quadro clinico, sulle analisi biochimiche che rivelano una diminuzione dell'attività enzimatica negli eritrociti e una riduzione della PGK muscolare (rispettivamente al di sotto del 23 e del 25% rispetto al normale), nonché sull'identificazione delle mutazioni del gene PGK1 mediante analisi molecolari. La diagnosi differenziale si pone con le altre cause di anemia emolitica non sferocitica ereditaria. La diagnosi prenatale molecolare è possibile nelle famiglie con un probando affetto. È stato osservato che la splenectomia è utile in alcuni casi. La prognosi è variabile, a seconda della gravità dell'anemia e della presenza di altri sintomi. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2008)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Deficit di fosfoglicerato mutasi muscolare

Vedere: Miopatia da deficit di fosfoglicerato mutasi

Deficit di fosforilchinasi muscolare

ORPHA715

MIM: 261750

Il deficit di fosforilchinasi muscolare è una malattia da deposito di glicogeno, che comporta un'espressione clinica variabile. La prevalenza non è nota. I segni clinici più comuni riguardano

l'intolleranza all'esercizio fisico, gli episodi di mioglobulinuria e l'aumento dei valori di creatinichinasi (CK). La fosforilchinasasi è l'enzima tetramero che attiva la fosforilasi. L'interessamento muscolare isolato può essere dovuto ad un'anomalia della subunità alfa regolatrice, isoforma alfaM (trasmessa con modalità recessiva legata all'X) o ad un'anomalia della subunità catalitica gamma, isoforma gammaM (trasmessa con modalità autosomica recessiva). Sono state anche riportate forme che colpiscono contemporaneamente il muscolo e il fegato, che sono probabilmente legate a un'anomalia della subunità beta e a una trasmissione autosomica dominante. La diagnosi viene confermata con la biopsia muscolare e con il rilievo di un difetto di fosforilchinasasi. *Autore: Dott. C. Baussan (febbraio 2005)*.

Vedere: Malattia da deposito di glicogeno, tipo 9

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Deficit di fruttochinasi

Vedere: Fruttosuria

Deficit di fruttosio-1,6 difosfatasi

ORPHA348

MIM: 229700

Il deficit di fruttosio-1,6 difosfatasi è un'anomalia della neoglicogenesi, a trasmissione autosomica recessiva. È caratterizzata da episodi ricorrenti di ipoglicemia con acidosi lattica dopo un digiuno più o meno prolungato, la cui evoluzione può essere mortale. Non esistono sintomi, oltre a questi episodi o a quelli secondari all'ingestione di fruttosio. Nella maggior parte dei casi, la diagnosi enzimatica può essere effettuata sui linfociti. Il deficit di fruttosio-1,6-difosfatasi è una malattia a trasmissione autosomica recessiva. La terapia consiste essenzialmente nell'evitare digiuni prolungati nei lattanti e nei bambini; viene instaurata una dieta che prevede il frazionamento dell'alimentazione. La dieta viene integrata con glucidi, glucosio o destrina e maltosio, con limitato apporto di fruttosio. La tolleranza al digiuno migliora con l'età. *Autore: Dott. C. Baussan (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'intolleranza al fruttosio

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi molecolare del deficit di fruttosio-1,6 difosfatasi (gene FBP1)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi biochimica del deficit di fruttosio-1,6 difosfatasi

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di fumarasi

Vedere: Aciduria fumarica

Deficit di fumaril aceto-acetasi

Vedere: Tirosinemia, tipo 1

Deficit di G6PD

Vedere: Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Deficit di GABA transaminasi

Vedere: Deficit di acido gamma aminobutirrico-transaminasi

Deficit di galattocerebrosidasi

Vedere: Malattia di Krabbe

Deficit di galattosamina-6-solfatasi

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 4

Deficit di gamma-cistationasi

Vedere: Cistationinuria

Deficit di gamma-glutamilmcisteina sintetasi

ORPHA33574

MIM: 230450

Il deficit di gamma-glutamilmcisteina sintetasi è caratterizzato principalmente da anemia emolitica (di solito piuttosto moderata). È stata osservata anche la presenza di sintomi neurologici. A livello mondiale, la malattia è stata descritta in 9 pazienti appartenenti a 7 famiglie diverse. La gamma-glutamilmcisteina sintetasi catalizza la prima tappa limitante della sintesi della glutazione. Il deficit origina da livelli bassi di glutazione e di gamma-glutamilmcisteina. Sono state identificate quattro mutazioni differenti nella subunità pesante in 4 famiglie affette da deficit di gamma-glutamilmcisteina sintetasi. La diagnosi è costituita dalle seguenti fasi: osservazione clinica, rilevamento dei livelli bassi di glutazione, attività minore della gamma-glutamilmcisteina sintetasi e analisi di mutazione dei geni di gamma-glutamilmcisteina sintetasi. Le diagnosi differenziali si pongono con il deficit di glutazione sintetasi (si veda questo termine), che si può anche associare a livelli bassi di glutazione. Dato che la trasmissione è autosomica recessiva, le famiglie dovrebbero ricorrere alla consulenza genetica. La diagnosi prenatale deve essere effettuata con la misurazione dell'attività della gamma-glutamilmcisteina sintetasi o l'analisi della mutazione (se la mutazione è nota nella famiglia) sui villi coriali o sulle colture di amniociti. I pazienti affetti da deficit di gamma-glutamilmcisteina sintetasi dovrebbero evitare gli stessi farmaci che causano crisi emolitiche nei pazienti affetti da deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, cioè l'acido fenobarbiturico, acetilsalicilico e i sulfamidi. È possibile che i pazienti possano beneficiare di una terapia con antiossidanti, ma non sono stati fatti studi al proposito. La prognosi è difficile da prevedere in quanto sono stati descritti solo 9 pazienti. *Autori: Dott. E. Ristoff e Dott. A. Larson (gennaio 2007)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di gamma-glutamil transpeptidasi

ORPHA33573

MIM: 231950

Il deficit di gamma-glutamil transpeptidasi è caratterizzato da una forte concentrazione di glutatione nel plasma e nell'urina. A livello mondiale, è stato rinvenuto in 7 pazienti appartenenti a 5 famiglie diverse. Cinque dei pazienti presentavano anche un coinvolgimento del sistema nervoso centrale. La gamma-glutamil transpeptidasi catalizza la prima tappa della degradazione del glutatione. Non sono state individuate mutazioni nei pazienti affetti dal deficit di gamma-glutamil transpeptidasi. La prognosi si basa sul rilievo di glutationuria, tassi elevati di glutatione nel plasma e un'attività diminuita della gamma-glutamil transpeptidasi nelle cellule nucleate. Dato che la malattia è trasmessa come carattere autosomico dominante, i pazienti dovrebbero ricorrere alla consulenza genetica. Non è stato proposto o sperimentato alcun trattamento specifico. La prognosi del deficit di gamma-glutamil transpeptidasi è difficile da prevedere in quanto sono stati descritti solo sette pazienti. *Autori: Dott. E. Ristoff e Dott. A. Larson (gennaio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di gamma-glutamil transpeptidasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica del deficit di gamma-glutamil transpeptidasi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di GALT

Vedere: Deficit di guanidinoacetato metiltransferasi

Deficit di glicerolo-chinasi

Vedere: Iperglicerolemia

Deficit di glicina sintasi

Vedere: Iperglicinemia isolata non chetotica

Deficit di glicogeno, enzima deramificante

Vedere: Glicogenosi, tipo 3

Deficit di glicogeno, enzima ramificante

Vedere: Glicogenosi, tipo 4

Deficit di glicogeno-sintetasi epatica

Vedere: Glicogenosi, tipo 0

Deficit di glucosio-6-fosfatasi

Vedere: Glicogenosi, tipo 1

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

ORPHA362

MIM: 134700

Il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) è il più frequente difetto ereditario enzimatico degli eritrociti. Si tratta di un deficit frequente, che interessa 0,5-26% della popolazione e circa 420 milioni di soggetti nel mondo. Le regioni più colpite sono l'area mediterranea, l'Africa subsahariana, le Americhe (popolazioni africane e ispaniche) e l'Asia sudorientale. Il deficit di G6PD si presenta con ittero neonatale grave, che può provocare gravi disturbi neurosensoriali. La maggior parte dei pazienti è asintomatica. Tuttavia, si può presentare un'anemia emolitica acuta, a volte grave, in seguito all'ingestione di alcuni cibi (fave), all'assunzione di alcuni farmaci (antimalarici, sulfamidici, analgesici), o nel corso di un'infezione. La forma più rara del deficit di G6PD può provocare un'anemia emolitica cronica, che può essere molto debilitante. La trasmissione è recessiva legata all'X. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene G6PD (Xq28). I maschi emizigoti e le pazienti femmine omozigoti presentano la forma più grave della malattia, mentre nelle femmine eterozigoti la malattia può non essere evidente o avere un'espressione moderata. La gravità dei segni dipende dall'entità del difetto enzimatico. Esistono numerose varianti del deficit di G6PD (circa 150); le più frequenti sono le forme mediterranee e cantonesi (gravi) e le forme africane e Mahidol (più moderate). La diagnosi alla nascita si basa sulla positività del test colorimetrico su una goccia di sangue, che deve essere confermata dall'identificazione del deficit enzimatico di G6PD mediante spettrofotometria. La diagnosi negli adulti si basa sull'analisi spettrofotometrica (effettuata in assenza di attacchi emolitici, per evitare di falsare la diagnosi in presenza di un livello elevato di reticolociti). Le analisi molecolari permettono di identificare il difetto patogenetico. La consulenza genetica è necessaria per identificare gli altri familiari portatori del difetto. La presa in carico deve prevenire l'emolisi, informando i pazienti sugli agenti esterni che possono scatenare gli attacchi. Nel 2008, l'agenzia francese per la sicurezza sanitaria dei prodotti sanitari (AFSSAPS) ha redatto delle raccomandazioni, compreso l'elenco dei farmaci che possono scatenare un attacco emolitico acuto. Alcuni di questi farmaci sono pericolosi e altri sono controindicati, ad eccezione dei casi che non dispongono di una terapia alternativa, e perciò devono essere usati solo sotto stretto controllo medico. Altri farmaci sono pericolosi solo se si supera la dose consigliata. Nel 2006, l'agenzia francese per la sicurezza sanitaria degli alimenti (AFSSA) ha stabilito un elenco dei cibi pericolosi e un elenco dei cibi che devono essere assunti in dosi limitate. In caso di anemia emolitica acuta, può essere necessaria una semplice trasfusione di sangue o uno scambio trasfusionale. La prognosi dipende dallo screening che permette di identificare i farmaci pericolosi che devono essere evitati per prevenire gli attacchi emolitici acuti. *Autore: Prof. D. Jolly (maggio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (gene G6PD)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Pr. GALANELLO Renzo

Diagnosi biochimica del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie" - Azienda Sanitaria di Matera (ASM), MATERA

Dr. CASCONI Agostino, Dr. DELL'EDERA Domenico

Diagnosi molecolare di favismo (gene G6PD)

CEINGE - Centro di Ricerca per l'Ingegneria Genetica, NAPOLI

Pr. IOLASCONI Achille

Diagnosi molecolare del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesca

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

LABOGEN S.a.S., CATANIA

Dr. GRILLO Agata

Associazioni

Associazione Italiana Favismo - Deficit di G6PD

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Deficit di glucosio-6-fosfato traslocasi

Vedere: Glicogenosi, tipo 1

Deficit di GLUT 2

Vedere: Glicogenosi di Fanconi-Bickel

Deficit di glutammato-cisteina ligasi

Vedere: Deficit di gamma-glutamylcisteina sintetasi

Deficit di glutammato decarbossilasi

Vedere: Epilessia dipendente dalla piridossina

Deficit di glutaril-CoA deidrogenasi

ORPHA25

MIM: 231670

Il deficit di glutaril-CoA deidrogenasi (GDD) è una malattia neurometabolica autosomica recessiva con una incidenza di 1/50.000 nuovi nati Caucasicci. È causata da una mutazione nel gene della glutaril-CoA deidrogenasi localizzato sul cromosoma 19p13.2. La GDD è un enzima mitocondriale chiave nella via catabolica degli aminoacidi L-triptofano, L-lisina e L-idrossilisina, che catalizza la trasformazione di glutaril-CoA in crotonil-CoA. La GDD è caratterizzata biochimicamente dall'accumulo di acido glutarico bicarbonico, 3-idrossiglutarico, acido glutaconico e glutarilcarnitina. Clinicamente è caratterizzata da una specifica neuropatologia, ma solo eccezionalmente si presenta con una sintomatologia metabolica classica, compresa l'ipoglicemia o l'acidosis. Durante il periodo vulnerabile dello sviluppo del cervello, tra i 6 e i 12 mesi di vita, una encefalopatia acuta determina un danno bilaterale dello striato attraverso un meccanismo eccitotossico, che causa un grave disturbo del movimento di tipo distonico-discinetico. La fase pre-encefalopatica è irrilevante, anche se molto spesso si evidenzia una macrocefalia progressiva. L'analisi degli acidi organici nelle urine nei pazienti sospetti è finalizzata alla diagnosi precoce del GDD, oppure l'analisi dell'acilcarnitina su gocce essiccate di sangue può essere implementata nei programmi di scree-

ning neonatale. Dopo la diagnosi presintomatica, può essere instaurato immediatamente un trattamento dietetico, basato sull'integrazione di carnitina, nonché un intervento precoce per il trattamento della patologia intercorrente, che può prevenire il danno neurologico acuto nella maggior parte dei bambini affetti. *Autori: Dott. S. Kölker e Prof. G.F. Hoffmann (giugno 2003)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di glutaril-CoA deidrogenasi

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica dell'aciduria glutarica tipo 1 e 2

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica del deficit di glutaril-CoA deidrogenasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Pr. BERTINI Enrico, Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle acidosis organiche (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'aciduria glutarica tipo 1, 2 e 3

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'aciduria glutarica (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA

Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica del deficit di glutaril-CoA deidrogenasi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'aciduria glutarica tipo 1, 2 e 3

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica dell'aciduria glutarica tipo 1

(spot per acilcarnitine, acidi organici urinari, dosaggio carnitina plasmatica)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare dell'aciduria glutarica tipo 1

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di glutaril-CoA ossidasi

ORPHA35706

MIM: 231690

Il deficit di glutaril-CoA ossidasi è una malattia perossisomiale

che causa aciduria glutarica. La prevalenza non è nota. Non si associa ad un fenotipo caratteristico; un soggetto era asintomatico. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle malattie perossisomiali (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'aciduria glutarica tipo 1, 2 e 3

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'aciduria glutarica tipo 1, 2 e 3

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Deficit di glutazione sintetasi

ORPHA32

MIM: 231900

Il deficit di glutazione sintetasi è caratterizzato da anemia emolitica associata ad acidosi metabolica e a 5-oxoprolinuria nelle forme moderate e sintomi neurologici progressivi e ricorrenti infezioni batteriche nelle forme più gravi. A livello mondiale questa malattia è stata diagnosticata in almeno 70 pazienti in più di 50 famiglie. La trasmissione è autosomica recessiva. Sono state individuate diverse mutazioni nei geni che codificano per la glutazione sintetasi che sono localizzati sul cromosoma 20q11.2. La glutazione sintetasi catalizza l'ultima tappa della sintesi del glutatione e il deficit deriva dai livelli bassi di quest'ultimo. L'acidosi è dovuta alla ridotta inibizione da feedback della gamma-glutamyl cisteina sintetasi nel ciclo del gamma-glutamyl che provoca così una sovrapproduzione e un accumulo di 5-oxoprolina. La diagnosi di solito si svolge come segue: osservazione clinica, rilevamento della 5-oxoprolinuria, dei bassi livelli di glutatione, della ridotta attività della glutazione sintetasi e analisi mutazionale del gene della glutazione sintetasi. La diagnosi prenatale è possibile. Altre cause della 5-oxoprolinuria comprendono il deficit di 5-oxoprolinasi (vedi questo termine), la dieta (alcuni tipi di latte in polvere per bambini e il succo di pomodoro), le ustioni gravi, la sindrome di Stevens-Johnson (si veda questo termine), i difetti congeniti del metabolismo che non coinvolgono il ciclo del gamma-glutamyl, cioè il deficit di ornitina transcarbamilasi legato all'X, i difetti del ciclo dell'urea, la tirosinemia e l'omocistinuria (si vedano questi termini), il metabolismo farmacologico di alcuni farmaci (paracetamolo, vigabatrina, flucloxacilina, netilmicina), la prematurità, la denutrizione, la gravidanza e la cistinosi nefropatica. Il trattamento comprende la correzione dell'acidosi, le integrazioni con antiossidanti ed evitare i farmaci che causano crisi emolitiche nei pazienti affetti da deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, ossia l'acido fenobarbiturico, acetilsalicilico e i solfanamidici. Uno studio basato su follow-up regolari su 28 pazienti affetti da deficit di glutazione sintetasi ha mostrato che i fattori che possono dare dei buoni risultati a lungo termine per la sopravvivenza sono la diagnosi precoce, la correzione dell'acidosi e l'immediata somministrazione di vitamina C e vitamina E. *Autori: Dott. E. Ristoff e Dott. A. Larson (gennaio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'aciduria piroglutammica

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dell'aciduria piroglutammica

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'aciduria piroglutammica

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di GTPC

Vedere: Deficit di GTP cicloidrolasi 1

Deficit di GTP cicloidrolasi 1

ORPHA2102

MIM: 233910

Il deficit di GTP cicloidrolasi 1, una malattia genetica recessiva, è una delle cause di iperfenilalaninemia maligna da deficit di tetraidrobiopterina. Il deficit di tetraidrobiopterina non solo causa iperfenilalaninemia, ma anche anomalie della neurotrasmissione delle monoamine, da malfunzionamento delle tirosina e triptofano idrossilasi, che sono idrossilasi tetraidrobiopterina-dipendenti. Il deficit di GTP cicloidrolasi 1 dovrebbe essere sospettato in tutti i neonati che presentano un test neonatale positivo per la fenilchetonuria, soprattutto quando l'iperfenilalaninemia è di modesta entità. Lo strumento più efficace per diagnosticare questa malattia è la determinazione dei livelli di pteridina nell'urina, con successiva conferma attraverso la misurazione dei neurotrasmettitori (acido 5-idrossiindolacetico, acido omovanilico) nel liquido cerebrospinale, nonché con un test da carico di tetraidrobiopterina (20 mg/kg). Se non viene trattato, questo difetto produce sintomi neurologici a 4-5 mesi, anche se alcuni segni clinici sono spesso già evidenti alla nascita. I principali sintomi comprendono il ritardo psicomotorio, le alterazioni del tono, le convulsioni, la sonnolenza, l'irritabilità, le anomalie dei movimenti, l'ipertermia, l'ipersalivazione e le difficoltà nella deglutizione. Il trattamento mira a ristabilire i normali livelli di fenilalaninemia (dieta ristretta in fenilalanina o prescrizione di tetraidrobiopterina) e ripristinare la normale neurotrasmissione monoaminergica attraverso la somministrazione di precursori (L-Dopa/carbidopa e 5-idrossitriptofano). *Autore: Prof. J.L. Dhondt (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di GTP cicloidrolasi (gene GCH1)

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Pr. CARDUCCI Carla, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica del deficit di tetraidrobiopterina (iperfenilalaninemia maligna)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle aminoacidopatie (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di guanidinoacetato metiltransferasi

ORPHA382

MIM: 612736

Il deficit di guanidinoacetato metiltransferasi (GAMT) è un errore congenito della sintesi della creatina, scoperto recentemente. Il fenotipo clinico è variabile e comprende un vasto spettro neurologico, con disturbi progressivi del movimento extrapiramidale e ipotonia muscolare grave, epilessia e ritardo mentale. Il quadro biochimico mostra un'elevata escrezione urinaria di guanidinoacetato (immediato precursore della creatina e substrato dell'attività dell'enzima mancante), una bassa escrezione urinaria di creatinina, e la deplezione della creatina nel cervello e nel muscolo. La diagnosi enzimatica è possibile, con la dimostrazione della assenza della attività GAMT nel fegato, nei fibroblasti cutanei e nelle linee linfoblastoidi. La diagnosi prenatale non è ancora stata messa a punto. I sintomi sono parzialmente reversibili attraverso la somministrazione orale di creatina-monoidrato. Il deficit di GAMT è una malattia genetica autosomica recessiva. Nei 9 pazienti noti, sono state identificate 5 mutazioni alleliche, nell'esone 2 e nell'introne 6 del gene GAMT. Il mezzo più efficace per la diagnosi dei pazienti a rischio è la misura del guanidinoacetato nei fluidi corporei. Sono disponibili vari metodi analitici, che comprendono la gas-cromatografia, la spettrometria di massa, la spettrometria in massa tandem e la cromatografia su colonna. *Autore: Prof. S. Stöckler-Ipsiroglu (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di guanidinoacetato metiltransferasi (gene GAMT)

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Pr. CARDUCCI Carla, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica del deficit di guanidinoacetato metiltransferasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di guanidino-acetato-metiltransferasi (GAMT)

Università degli Studi di Catania, CATANIA

Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica del deficit di guanidinoacetato metiltransferasi

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di HAD

Vedere: Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi

Deficit di HSD

Vedere: Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta

Deficit di iduronato 2-solfatasi

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 2

Deficit di iduronato 2-solfatasi, tipo A

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 2A

Deficit di iduronato 2-solfatasi, tipo B

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 2B

Deficit di IgA

Vedere: Deficit di immunoglobulina A

Deficit di IGF-1

Vedere: Ritardo della crescita da deficit del fattore di crescita 1 insulino-simile

Deficit di immunoglobulina A

ORPHA69127

MIM: 137100

Il deficit di immunoglobulina A (IgAD) è una forma primitiva (o congenita) di immunodeficienza ed è il difetto anticorpale primitivo più frequente. Avendo una incidenza di circa 1/325 individui nei Paesi occidentali, non è di fatto una malattia rara. I pazienti con IgAD presentano l'assenza parziale o totale di IgA, che ha un ruolo chiave nella protezione delle mucose; per questo manifestano infezioni ricorrenti alle vie respiratorie e al tubo digerente. Possono anche avere una immunodeficienza variabile comune (CVID). Nei pazienti affetti da IgAD, l'incidenza delle malattie autoimmuni è aumentata. L'eziologia è sconosciuta, ma in circa il 20-25% dei casi si riscontra una trasmissione familiare, che suggerisce l'influenza di fattori genetici. Non è disponibile una terapia specifica per la IgAD, ma è importante trattare in maniera efficace le infezioni. I pazienti con IgAD che si sottopongono a trasfusione di sangue dovrebbero informare il loro medico, in considerazione del rischio di reazione anafilattica contro i prodotti del sangue che contengono IgA. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Deficit di ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi

ORPHA206428

MIM: 300322

Il deficit di ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HPRT) è una patologia ereditaria del metabolismo delle purine associata a iperproduzione di acido urico e spettro variabile di manifestazioni neurologiche secondario alla gravità del deficit

enzimatico. La prevalenza del deficit di HPRT non è nota, ma la prevalenza per la sindrome di Lesch-Nyhan (LNS; si veda questo termine) è stimata tra 1/380.000 e 1/235.000 nati vivi. I maschi eterozigoti sono generalmente affetti mentre le femmine eterozigoti sono portatrici (solitamente asintomatiche). L'esordio avviene durante l'infanzia. Sono state descritte due forme della patologia: la LNS, forma più grave con deficit enzimatico completo, e la Lesch-Nyhan variante con deficit parziale di HPRT. La LNS è caratterizzata da sintomi associati alla iperproduzione di acido urico come urolitiasi e gotta, gravi manifestazioni neurologiche, anomalie ematologiche e comportamento compulsivo automutilante. I pazienti con LNS hanno aspettativa di vita ridotta. Nella forma meno grave LNS variante, detta anche sindrome Kelley-Seegmiller (KSS; si veda questo termine), i sintomi associati alla iperproduzione di acido urico sono prominenti, le manifestazioni neurologiche sono generalmente non visibili, il comportamento compulsivo automutilante è assente e l'aspettativa di vita è normale. La trasmissione è recessiva legata all'X ed il deficit di HPRT è dovuto a mutazioni del gene HPRT1 (Xq26). *Autori: Dott. R.J. Torres e Dott. J.G. Puig (aprile 2010)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della sindrome di Lesch-Nyhan
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Pr. BERTINI Enrico, Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dei difetti del metabolismo delle purine (analisi dei metaboliti)
Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica e molecolare della deficienza di ipoxantina-guanina fosforibosil transferasi, HPRT (sindrome di Lesch-Nyhan, sindrome di Kelley-Seegmiller)
Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica della sindrome di Lesch-Nyhan
Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della sindrome di Lesch-Nyhan
Università degli Studi di Siena, SIENA
Dr. JACOMELLI Gabriella, Pr. MICHELI Vanna, Pr. POMPUCCI Giuseppe

Diagnosi biochimica del deficit di ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (dosaggio purine)
Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare della sindrome di Lesch-Nyhan
Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome di Lesch-Nyhan
Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome di Lesch-Nyhan (gene HPRT1)
Policlinico Le Scotte, SIENA
Dr. BRUTTINI Mirella, Dr. MELONI Ilaria, Pr. RENIERI Alessandra

Diagnosi molecolare della sindrome di Lesch-Nyhan (gene HPRT1)
B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi molecolare della sindrome di Kelley-Seegmiller (gene HPRT1)
B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di IRAK-4

Vedere: Immunodeficienza da deficit di interleuchina-1 china-si-4 associata al recettore

Deficit di IRE

Vedere: Deficit di aconitasi

Deficit di isobutiril-CoA deidrogenasi

ORPHA79159

MIM: 611283

Il deficit di isobutiril-CoA deidrogenasi è un difetto congenito del metabolismo della valina. La prevalenza non è nota. Fino ad oggi è stato descritto solo un paziente sintomatico (con anemia, ritardo della crescita, cardiomiopatia dilatativa e deficit di carnitina nel plasma), anche se sono stati identificati numerosi pazienti mediante screening neonatali, che mostravano un aumento dei livelli di C(4)-carnitina con la spettrometria di massa. La malattia è causata dalle mutazioni del gene ACAD8 (11q25). *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di istidasi

Vedere: Istidinemia

Deficit di LCAT

ORPHA650

MIM: 136120

Il deficit di lecitina-colesterolo-acil-transferasi (LCAT) è una malattia del metabolismo delle lipoproteine caratterizzata da inadeguata esterificazione del colesterolo plasmatico. L'LCAT è un enzima plasmatico legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL) e alle lipoproteine contenenti apolipoproteina B (lipoproteine a densità molto bassa, VLDL, e lipoproteine a densità bassa, LDL). L'LCAT catalizza la transesterificazione di colesterolo libero e lecitina. Il deficit di LCAT è raro con solo 30 casi descritti ad oggi in letteratura. Esistono due forme cliniche del deficit di LCAT: il deficit familiare di LCAT, associato a completa assenza di LCAT che causa anomalie dell'esterificazione che coinvolgono sia HDL (attività alfa-LCAT) che LDL (attività beta-LCAT), e la malattia dell'occhio di pesce che risulta in un deficit parziale di LCAT che colpisce solo l'attività alfa-LCAT. Entrambe le condizioni mostrano livelli plasmatici marcatamente bassi di HDL e opacità corneali dovute ad

accumulo di depositi di colesterolo nella cornea ('occhio di pesce'). L'opacità corneale è spesso presente alla nascita, cominciando dalla periferia della cornea e progredendo gradualmente verso il centro. La dislipoproteinemia è a volte eterogena e l'opacità corneale può richiedere trapianto di cornea come trattamento. Il deficit familiare di LCAT è associato con ipertrigliceridemia, anemia emolitica normocromica e proteinuria. La prognosi di questa forma dipende dall'estensione dell'interessamento renale: l'accumulo di lipoproteine anomale (LpX) nei reni può portare ad insufficienza renale. La patologia si trasmette come tratto autosomico recessivo ma sono stati descritti anche casi sporadici. Ad oggi, sono state riportate circa 40 mutazioni nel gene LCAT (16q22.1) che causano sia un totale che un parziale deficit di LCAT. È inoltre stato evidenziato che la malattia dell'occhio di pesce è associata anche a mutazioni nel gene dell'apolipoproteina A-I. *Autore: Dr. A. Carrié (maggio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle malattie perossisomiali (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Deficit di LCHAD

Vedere: Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena lunga

Deficit di lecitina-colesterolo-acil-transferasi (LCAT)

Vedere: Deficit di LCAT

Deficit di leucotriene C4 (LTC4) sintasi

Vedere: Ipotonia - ritardo di crescita - microcefalia

Deficit di lipoamide deidrogenasi

ORPHA2394

MIM: 248600

Il deficit di lipoamide deidrogenasi (LAD) è una rara causa di acidosi lattica primitiva nei bambini, con circa 20 casi noti. La LAD è una subunità catalitica condivisa da tre enzimi mitocondriali: la piruvato deidrogenasi (PDH), la deidrogenasi chetoacida delle catene ramificate (BCKAD) e l'alfa-chetoglutarato deidrogenasi (alfa-KGD). I pazienti di solito non presentano sintomi durante le prime settimane o i primi mesi di vita, ad eccezione di episodi incostanti di ipoglicemia neonatale. In seguito sviluppano un deterioramento neurologico progressivo (ipotonia, microcefalia, ritardo dello sviluppo, distonia, atassia) e attacchi acuti ricorrenti di vomito, con chetoacidosi e acidosi lattica. Tuttavia l'esordio della malattia varia dal periodo neonatale all'età adulta e la presentazione clinica è variabile. Può manifestarsi un esordio neonatale con acidosi lattica metabolica, ipoglicemia, letargia e difficoltà di crescita. Alcuni pazienti sono asintomatici negli intervalli tra gli attacchi acuti. Sono stati anche descritti pazienti adulti con epatite acuta, acidosi lattica e mioglobinuria, in assenza di sintomi neurologici. L'imaging del cervello può evidenziare necrosi dei gangli basali, del talamo e del tronco encefalico, compatibili con l'encefalopatia di Leigh. Le indagini biologiche mostrano chetoacidosi, livelli elevati di lattato, piruvato e aminoacidi con catene ramificate. Gli acidi organici urinari mostrano un aumento di lattato, alfa-chetoglutarato, alfa-idrossi-isovalerato e alfa-idrossibutirrato. Gli studi enzimatici confermano la bassa attività dei tre enzimi coinvolti (PDH, alfa-KGDH, BCKAD), associati a bassa attività di LAD. Il LAD è mappa su 7q31-q32; sono state descritte finora 10 mutazioni, che comprendono sostituzioni neuclotidiche, piccole delezioni e inserzioni. Se sono state caratterizzate le mutazioni nella famiglia, la diagnosi prenatale è possibile sui villi coriali. *Autore: Dott. C. Sevin (febbraio 2004)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Deficit di MAD

Vedere: Deficit multiplo di FAD deidrogenasi

Deficit di malonil-CoA decarbossilasi

Vedere: Aciduria malonica

Deficit di maltasi acida

Vedere: Glicogenosi, tipo 2

Deficit di maltasi-glucoamilasi

Vedere: Diarrea cronica da deficit di glucoamilasi

Deficit di MAT

Vedere: Acidosi chetonica da deficit di beta-chetotiolasi

Deficit di MC4R

Vedere: Obesità da deficit del recettore della melanocortina-4

Deficit di metil-cobalamina

Vedere: Omocistinuria senza aciduria metilmalonica

Deficit di metil-cobalamina (cbl E)

Vedere: Deficit di metil-cobalamina, tipo cbl E

Deficit di metil-cobalamina (cbl G)

Vedere: Deficit di metil-cobalamina, tipo cbl G

Deficit di metil-cobalamina, tipo cbl E

ORPHA2169

MIM: 236270

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'omocistinuria

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica dell'omocistinuria dovuta a deficit di metil-cobalamina

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'omocistinuria da disturbi della rimetilazione (cbl E e G)

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Deficit di metil-cobalamina, tipo cbl G

ORPHA2170

MIM: 250940

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'omocistinuria

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica della omocistinuria dovuta a difetto di metilazione tipo cbl G

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'omocistinuria da disturbi della rimetilazione (cbl E e G)

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Deficit di metilene-tetraidrofolato riduttasi

Vedere: Omocistinuria da deficit di metilene-tetraidrofolato riduttasi

Deficit di metilmalonil-Coenzima A epimerasi

Vedere: Aciduria metilmalonica isolata resistente alla vitamina B12

Deficit di metionina sintasi

Vedere: Omocistinuria senza aciduria metilmalonica

Deficit di mevalonato chinasi

Vedere: Aciduria mevalonica

Deficit di MHBD

Vedere: Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta

Deficit di miofosforilasi

Vedere: Glicogenosi, tipo 5

Deficit di MTHFR

Vedere: Omocistinuria da deficit di metilene-tetraidrofolato riduttasi

Deficit di N5-metilomocisteina transferasi

Vedere: Omocistinuria senza aciduria metilmalonica

Deficit di N-acetil-alfa-glucosaminidasi sulfamidasi

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 3

Deficit di N-acetilgalattosamina 4-sulfatasi

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 6

Deficit di N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasi

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 2

Deficit di N-acetilglutamatosintasi

ORPHA927

MIM: 237310

Il deficit di N-acetilglutamatosintasi (NAGS) è un disturbo del ciclo dell'urea che provoca iperammoniemia. La malattia è molto rara, ma la prevalenza non è nota. L'esordio si verifica a tutte le età, anche se quello neonatale è il più frequente. I sintomi clinici sono variabili. I segni più comuni sono il vomito, l'iperattività o la letargia, la diarrea, la malnutrizione, le crisi epilettiche, l'ipotonia, il ritardo dello sviluppo psicomotorio e l'insufficienza respiratoria. L'iperammoniemia è spesso grave e può portare al coma iperammoniemico. La malattia primitiva viene trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene NAGS (17q21.31), che provocano la totale o parziale assenza di attività della NAGS. Il prodotto della NAGS, N-acetilglutamato (NAG), è un attivatore allosterico della carbamoil-fosfatosintetasi (CPSI), l'enzima che catalizza la prima tappa dell'ureagenesi. Il deficit di NAGS

può essere secondario ad anomalie degli acidi organici, a difetti del metabolismo degli acidi grassi o alla terapia con acido valproico. La diagnosi può essere suggerita dal riscontro di una riduzione della attività enzimatica della NAGS e può essere confermata dall'esame del DNA. La principale diagnosi differenziale si pone con il deficit di carbamoil-fosfatosintetasi (si veda questo termine). Il trattamento stabilito per i pazienti affetti da deficit di NAGS è la somministrazione giornaliera di N-carbamil-L-glutamato (NCLG), un analogo strutturale di NAGS, che attiva la CPSI. Dal 2003, il NCLG ha ottenuto dall'UE l'autorizzazione alla commercializzazione come farmaco orfano per il trattamento del deficit di NAGS. In alcuni casi, il trattamento precoce con NCLG (cioè prima dell'esordio delle sequele neurologiche permanenti) permette uno sviluppo psicomotorio normale e una qualità di vita ottimale. Sebbene la gravità della malattia sia variabile, la prognosi in assenza di trattamento è negativa, con deficit cognitivo e un'eventuale evoluzione verso la morte. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica del deficit di N-acetilglutamatosintasi**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica del deficit di N-acetilglutamatosintasi

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica del deficit di**N-acetilglutamatosintasi (dosaggio aminoacidi plasmatici, ammonio e acido orotico)**

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di N-acil-L-aminoacido-amidoidrolasi

Vedere: Neuropatie da deficit di aminoacilasi 1

Deficit di NADH CoQ riduttasi

ORPHA2609

MIM: 252010

Laboratori**Diagnosi biochimica dei difetti della catena respiratoria e della sintesi dell'ATP mitocondriale**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Pr. BERTINI Enrico

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitochondriali

Deficit di NAGA

Vedere: Deficit di alfa-N-acetilgalattosaminidasi

Deficit di neuraminidasi beta-galattosidasi

Vedere: Galattosialidosi

Deficit di noradrenalina (norepinefrina)

Vedere: Deficit di dopamina beta-idrossilasi

Deficit di omocarnosinasi

Vedere: Omocarnosinasi

Deficit di ornitina aminotrasferasi

Vedere: Iperornitinemia

Deficit di ornitina carbamiltransferasi

ORPHA664

MIM: 311250

Si tratta di un deficit enzimatico molto frequente, trasmesso con modalità recessiva o dominante legata all'X. Nelle donne, la gravità della malattia è variabile in funzione del grado di inattivazione del cromosoma X che porta la mutazione. Il deficit enzimatico completo si manifesta sempre nei maschi emizigoti con coma iperammoniemico neonatale molto grave, di solito letale; mentre nelle eterozigoti è asintomatico, oppure provoca una escrezione di acido orotico (spontaneamente o dopo carico proteico), che permette di riconoscere le portatrici, oppure determina una malattia sintomatica di gravità variabile, che comprende il disgusto per le proteine fino al vomito ciclico, al ritardo della crescita, all'ipotonia, al ritardo psicomotorio o a episodi di coma iperammoniemico o a patologie psichiatriche. Nei maschi emizigoti le mutazioni, che si associano ad attività enzimatica residua, causano coma iperammoniemico, ad esordio tardivo, simile alla sindrome di Reye o encefalite, a volte diagnosticata solo tardivamente, in età adulta. La diagnosi si basa sull'iperammoniemia e sulla cromatografia degli aminoacidi, che mostra un'importante ipocitrullinemia, associata ad un aumento di glutamina, alanina e lisina. Durante gli episodi di coma, si osserva spesso un aumento della escrezione di acido orotico. La presenza di un albero genealogico coerente con la trasmissione di una malattia legata all'X, è molto suggestiva ai fini diagnostici. La conferma della diagnosi richiede il dosaggio enzimatico su biopsia epatica o intestinale. La terapia si basa su una dieta ipoproteica rigorosa o adattata alla tolleranza del paziente, e sulla supplementazione di citrullina, arginina, benzoato e fenilbutirato di sodio. Alcune forme gravi sono state trattate con successo con il trapianto epatico. L'indagine familiare si basa sull'analisi molecolare che deve essere svolta sia sui genitori affetti che su quelli sani. Per la diagnosi prenatale è anche utilizzata l'analisi molecolare del gene. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di ornitina carbamiltransferasi

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
 Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica del deficit di ornitina carbamiltransferasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica del deficit di ornitina carbamiltransferasi

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
 Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica di deficit di ornitina carbamiltransferasi (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA
 Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica del deficit di ornitina carbamiltransferasi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di ornitina carbamiltransferasi (gene OTC)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
 Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica del deficit di ornitina carbamiltransferasi (dosaggio aminoacidi plasmatici, ammonio e acido orotico)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
 Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di orotidilico decarbossilasi

Vedere: Aciduria orotica ereditaria

Deficit di P2Y12

ORPHA36355

MIM: 609821

Il deficit di P2Y12 (deficit congenito del recettore ADP) è una rara malattia autosomica recessiva delle piastrine, di recente individuazione. P2Y12 appartiene alla famiglia dei recettori con sette domini transmembrana che inviano segnali mediante proteine Gi. Il deficit di P2Y12 causa una sindrome da modesto sanguinamento, caratterizzata da eccessiva perdita ematica post-traumatica e postchirurgica. Nei test di laboratorio, l'aggregazione piastrinica all'ADP dimostra un'intensità ridotta e rapidamente reversibile a tutte le concentrazioni. La prova del difetto funzionale di P2Y12 è che l'ADP non inibisce l'aumento dei livelli di cAMP dopo stimolazione piastrinica con prostaglandina E1. Nei pazienti, sono presenti modificazioni della forma delle piastrine e correnti Ca²⁺ in quanto è attivo un secondo recettore per l'ADP, P2Y1. In condizioni fisiologiche, P2Y1 innesca la risposta piastrinica all'ADP, ma per la formazione e il mantenimento di grandi aggregati è necessario P2Y12. Dato che l'ADP è un cofattore di aggregazione indotto da numerosi altri stimoli fisiologici, il deficit di P2Y12 causa anche una ridotta risposta piastrinica con bassa attività di collagene e trombina. In condizioni che simulano il sanguin-

namento, non si formano i grandi macroaggregati sul collagene, il substrato principale per l'adesione piastrinica. La malattia è di particolare interesse, in quanto gli eterozigoti possono mostrare un modesto difetto della funzione piastrinica simile a quella osservata nelle malattie da accumulo. Il primo paziente ad essere caratterizzato per il difetto molecolare era di origine francese; presentava un allele P2Y12 non espresso e l'altro allele con una delezione di due coppie di basi all'interno del codone 240. Questa mutazione comportava uno spostamento della cornice di lettura per 28 residui e un codone di stop. Lo studio originale è stato seguito dall'identificazione di una delezione diversa, di due coppie di basi, comune a tre pazienti italiani, omozigoti, che induceva la formazione di una proteina tronca non espressa. Infine, è stato descritto un paziente eterozigote composto con due mutazioni nonsense, che comportavano la perdita di funzione di P2Y12, pur in presenza di una espressione normale. Il trattamento della malattia consiste nell'emotrasfusione, quando l'emorragia è importante, anche se questo evento è raro. La malattia è di particolare interesse, in quanto la risposta funzionale delle piastrine è simile a quella osservata dopo trattamento con farmaci anticoagulanti (clopidogrel, ticlopidina). P2Y12 è espresso inoltre al livello cerebrale (cellule gliali), ma il suo ruolo funzionale non è noto. *Autore: Dott. A. Nurden (ottobre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Deficit di PCI

Vedere: Obesità da deficit di pro-ormone convertasi 1

Deficit di PDH fosfatasi

ORPHA79246

MIM: 608782

Vedere: Deficit di piruvato deidrogenasi

Associazioni

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitochondriali

Deficit di PEPCK

Vedere: Deficit di fosfoenolpiruvato carbossichinasi

Deficit di piruvato carbossilasi

ORPHA3008

MIM: 266150

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di piruvato carbossilasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica del deficit di piruvato carbossilasi

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di piruvato chinasi negli eritrociti

Vedere: Anemia emolitica da deficit di piruvato chinasi negli eritrociti

Deficit di piruvato deidrogenasi

ORPHA765

MIM: 179060

Il deficit di piruvato deidrogenasi è una malattia del metabolismo dei carboidrati caratterizzata da degenerazione neurologica di gravità variabile durante l'infanzia. Sono state descritte alcune centinaia di casi, ma la frequenza della malattia è probabilmente sottostimata, in quanto alcune mutazioni sono asintomatiche, soprattutto nelle femmine. Sono stati descritti tre fenotipi clinici: 1) una forma neonatale grave, caratterizzata da sintomi neurologici con acidosi lattica, dismorfismi facciali e anomalie cerebrali prenatali (ad esempio, agenesia del corpo calloso); 2) una forma infantile, con ipotonia, letargia, comparsa di crisi epilettiche o distoniche, ritardo psicomotorio, sindrome di Leigh (presente nella maggior parte dei casi; si veda questo termine), e iperlattatemia (meno grave rispetto a quella associata alla forma neonatale); 3) una forma intermedia, osservata esclusivamente nei maschi e caratterizzata da episodi di atassia con ricadute che si associano a iperlattatemia, che peggiora con l'ingestione di alimenti ricchi di zuccheri. Il deficit di piruvato deidrogenasi è dovuto ad una alterazione del ciclo dell'acido citrico, responsabile del deficit energetico muscolare e cerebrale. Finora sono state descritte circa 100 anomalie genetiche. Quasi tutte le mutazioni si localizzano nel gene PDHA1 (Xp22.2-p22.1), che codifica per la subunità E1-alfa dell'enzima e la maggior parte di esse sono sporadiche. Tuttavia, sono state identificate mutazioni autosomiche recessive nel gene PDHX (11p13), che codifica per la componente proteica X della piruvato deidrogenasi; nel gene PDHB (3p21.1-p14.2), che codifica per la subunità beta della componente E1 della piruvato deidrogenasi; nel gene DLAT (11q23.1), che codifica per la subunità del complesso E2 della piruvato deidrogenasi; nel gene PPM2C (8q22.1), che codifica per l'enzima della piruvato deidrogenasi (acetil-trasferente)-fosfatasi 1 (PDP1). L'iperlattatemia è quasi sempre presente ed è stata osservata in associazione con un rapporto lattato/piruvato normale. La diagnosi differenziale si pone con altre cause di iperlattatemia congenita, con rapporto lattato/piruvato elevato. Le famiglie devono essere informate sul fatto che la maggior parte della mutazioni di PDHA1 si presentano de novo, anche se può essere presente un mosaicismo germinale, e che la malattia secondaria alle altre mutazioni viene ereditata come carattere autosomico recessivo. La diagnosi prenatale molecolare è possibile. La supplementazione di tiamina deve essere raccomandata a tutti i pazienti. Il difetto del metabolismo dei carboidrati può essere compensato in parte con una dieta chetogenica (povera di carboidrati e ricca di grassi). La forma neonatale si accompagna ad una prognosi infausta e alla morte precoce. La prognosi per la forma infantile è infausta, ma dipende dalla gravità del coinvolgimento cerebrale al momento della diagnosi, in quanto la progressione dei sintomi cerebrali può essere rallentata con la dieta chetogenica. La prognosi è buona nelle forme della malattia sensibili alla tiamina. *Autore: Dott. M. Brivet (luglio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di piruvato deidrogenasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Pr. BERTINI Enrico

Diagnosi biochimica del deficit di piruvato deidrogenasi

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede Bicocca, MILANO

Dr. GARAVAGLIA Barbara, Dr. ZEVIANI Massimo

Diagnosi biochimica del deficit di piruvato deidrogenasi (E1 e E3)

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica del deficit di piruvato deidrogenasi (dosaggio acido lattico e piruvato)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitochondriali

Deficit di plasminogeno, tipo 1

Vedere: Deficit congenito di plasminogeno

Deficit di PNP

Vedere: Deficit di purina nucleoside fosforilasi

Deficit di POMC

Vedere: Obesità da deficit di pro-opiomelanocortina

Deficit di proaccelerina

Vedere: Deficit congenito del fattore V

Deficit di prolidasi

ORPHA742

MIM: 170100

Il deficit di prolidasi è una malattia metabolica molto rara. La prevalenza non è nota, ma sono stati descritti 50 casi. È caratterizzato da lesioni cutanee, lievi o gravi, localizzate in particolare sul viso, sul palmo delle mani, sugli arti inferiori e sulla pianta dei piedi, in associazione ad altre caratteristiche variabili. I pazienti eliminano con le urine grandi quantità di imidodipeptidi a causa del deficit di prolidasi esopeptidasi. L'attività dell'enzima può essere dosata sugli emolisati, sui leucociti o sui fibroblasti. Questa condizione si trasmette come carattere autosomico recessivo; sono state descritte mutazioni del gene PEPD, localizzato sul cromosoma 19p13.2. Le lesioni cutanee rispondono in parte al trattamento topico. *Autore: Prof. J. Jaeken (luglio 2006)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica del deficit di prolidasi**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi molecolare del deficit di prolidasi (gene PEPD)

Università degli Studi di Pavia, PAVIA

Dr. FORLINO Antonella, Pr. ROSSI Antonio

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di prolina ossidasi

Vedere: Iperprolinemia, tipo 1

Deficit di propionil-CoA carbossilasi

Vedere: Acidemia propionica

Deficit di protrombina

Vedere: Deficit congenito del fattore II

Deficit di purina nucleoside fosforilasi

ORPHA760

MIM: 613179

Il deficit di purina nucleoside fosforilasi, a trasmissione autosomica recessiva, inibisce il catabolismo dell'inosina a ipoxantina e della guanosina a guanina, dando luogo all'accumulo di guanosina, inosina e dei loro deossi-derivati e alla diminuzione dei livelli di guanina, così come di ipoxantina, xantina e acido urico. La malattia si manifesta essenzialmente con infezioni ricidivanti, che compaiono alla fine del primo anno di vita e che evolvono nel corso dei primi 5-6 anni. I pazienti sono particolarmente sensibili alle infezioni virali come la varicella, la parotite, il citomegalovirus, ma un terzo dei pazienti presenta anche infezioni batteriche suppurative e anemia, mentre due terzi soffrono di disturbi neurologici, come l'atassia, la tetraparesi spastica e i tremori. È presente una grave immunodeficienza, caratterizzata dalla marcata riduzione dei linfociti T. La diagnosi è sospettata in base al deficit funzionale dei linfociti T, associato ad ipouricemia grave e viene confermata con il dosaggio dell'enzima sugli eritrociti. Si tratta di una malattia ad evoluzione spontaneamente grave. Oltre al trattamento sintomatico e alla prevenzione delle infezioni, la terapia consiste nel trapianto del midollo e nelle trasfusioni continue di sangue irradiato. È possibile effettuare la diagnosi prenatale. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica del deficit di purina nucleoside fosforilasi**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dei difetti del metabolismo delle purine (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di purina nucleoside fosforilasi (PNP)

Università degli Studi di Catania, CATANIA

Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica del deficit di purina nucleoside fosforilasi

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI

Elisabetta

Diagnosi biochimica del deficit di purina nucleoside fosforilasi

Università degli Studi di Siena, SIENA

Dr. JACOMELLI Gabriella, Pr. MICHELI Vanna, Pr. POMPUCCI Giuseppe

Diagnosi biochimica del deficit di purina nucleoside fosforilasi (dosaggio purine)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS
 APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di saccaropina deidrogenasi

Vedere: Saccaropinuria

Deficit di SCAD

Vedere: Deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta

Deficit di SCHAD

Vedere: Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena corta

Deficit di SCOT

Vedere: Deficit di succinil-CoA acetoacetato transferasi

Deficit di semialdeide succinico deidrogenasi

Vedere: Aciduria 4-idrossibutirica

Deficit di sepiapterina reductasi

ORPHA70594

MIM: 612716

Il deficit di sepiapterina reductasi appartiene al gruppo dei deficit di tetraidrobiopterina senza iperfenilalaninemia. Nella maggior parte dei casi, l'esordio avviene durante l'infanzia ed è caratterizzato principalmente da ritardo psicomotorio progressivo, distonia e spasticità. Sono presenti spesso anche deficit cognitivi. La prevalenza non è nota. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2006)*

Vedere: Distonia Dopa-sensibile

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili
 ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia
 APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di serina

Vedere: Malattia neurometabolica da deficit di serina

Deficit di sfingomielinasi

Vedere: Malattia di Niemann-Pick

Deficit di SLSJ-COX

Vedere: Malattia di Saguenay-Lac-St. Jean da deficit di citocromo ossidasi

Deficit di solfatasi steroidea

Vedere: Ittiosi legata all'X

Deficit di steroide deidrogenasi - anomalie dentali

ORPHA3196

Il deficit di steroide deidrogenasi - anomalie dentali è una malattia epatica autosomica recessiva, che è stata associata ad anomalie multiple dei denti in una famiglia consanguinea dell'Arabia Saudita. Questa associazione suggerisce che lo stesso gene sia coinvolto in entrambi i difetti. Si ritiene che l'ipomineralizzazione diffusa e l'ipoplasia dello smalto presenti in questa famiglia siano secondarie al malassorbimento dovuto alla malattia epatica. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Deficit di sterolo 27-idrossilasi

Vedere: Xantomatosi cerebrotendinea

Deficit di sterolo C5-desaturasi

Vedere: Latosterolosi

Deficit di succinato coenzima Q reductasi

ORPHA3208

MIM: 252011

Laboratori

Diagnosi biochimica dei difetti della catena respiratoria e della sintesi dell'ATP mitocondriale

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Pr. BERTINI Enrico

Diagnosi biochimica del deficit di succinato coenzima Q reductasi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali

Deficit di succinil-CoA acetoacetato transferasi

ORPHA832

MIM: 245050

Il deficit di succinil-CoA acetoacetato transferasi (SCOT) è un tipico difetto della chetolisi, nel quale i tessuti extraepatici non

possono utilizzare i corpi chetonici prodotti dal fegato. Si tratta di una malattia rara, ad oggi sono stati riportati oltre 20 pazienti con deficit di SCOT. Questo disturbo è caratterizzato, a livello clinico, da chetoacidosis intermittente, senza sintomi clinici nel periodo di tempo intercorrente tra gli episodi. Gli episodi di chetoacidosis sono di solito gravi e il primo episodio, di norma, si verifica in epoca neonatale o nella prima infanzia (tra il 6° e 20° mese). Alcuni soggetti muoiono per le conseguenze di questo attacco. Non esiste un profilo caratteristico degli acidi organici e dell'acilcarnitina. I soggetti con deficit di SCOT non sempre presentano chetosi persistente. In ogni caso il riscontro di chetosi persistente è indicativo di deficit di SCOT. È importante prendere in considerazione questa patologia quando una persona presenta episodi chetotici o chetoacidosis. Il deficit di SCOT si pone in diagnosi differenziale con la chetosi fisiologica, che è molto comune durante l'infanzia. Se si instaura un adeguato trattamento, in grado di prevenire attacchi ricorrenti gravi di chetoacidosis nel soggetto affetto, questo avrà una crescita e uno sviluppo normali. *Autore: Dott. T. Fukao (settembre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di succinil-CoA acetooacetato transferasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica del deficit di succinil-CoA acetooacetato transferasi

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di tiolasi

Vedere: Sindrome pseudo-Zellweger

Deficit di tirosina idrossilasi

Vedere: Distonia Dopa-sensibile, autosomica recessiva

Deficit di tirosina transaminasi

Vedere: Tirosinemia, tipo 2

Deficit di transaldolasi

ORPHA101028

MIM: 606003

Il deficit di transaldolasi è un errore congenito del ciclo dei pentoso fosfati che si manifesta alla nascita o in epoca prenatale con idrope fetale, epatosplenomegalia, disfunzione epatica, trombocitopenia, anemia e difetti cardiaci e renali. Sono stati descritti meno di 10 bambini nati da genitori consanguinei di origine Turca o Araba. Sono stati osservati alcuni dismorfismi comprese le rime palpebrali oblique verso il basso, l'impianto basso dei padiglioni auricolari e la cutis laxa. La gravità dei sintomi e la prognosi sono molto variabili. La malattia è causata da mutazioni del gene della transaldolasi (TALDO1, 11p15.5-p15.4). *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2009)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di transcobalamina II

ORPHA859

MIM: 275350

Il deficit di transcobalamina II (TCII) è una malattia autosomica recessiva, caratterizzata da ridotto assorbimento della vitamina B12, a livello intestinale. Il deficit di TCII comporta nei primi mesi di vita una sintomatologia aspecifica (vomito, difetto d'accrescimento) e infezioni ricorrenti (a causa di una ipogammaglobulinemia). Il sintomo cardine è l'anemia megaloblastica. I livelli sierici di vitamina sono comunque nella norma, perché la metil-vitamina B12, la forma circolante più rappresentata, si lega ad un'altra proteina trasportatrice (transcobalamina I). La terapia si basa sull'assunzione di dosi elevate di vitamina B12 per os o per via parenterale. La sintomatologia tende a regredire, tranne nei casi in cui il danno neurologico sia diventato permanente. *Autore: Prof. P. Kamoun (settembre 2003)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit di trifosfato-isomerasi

ORPHA868

MIM: 190450

Il difetto di trifosfato-isomerasi (TPI) è una malattia multisistemica grave, ad eredità autosomica recessiva. È caratterizzata soprattutto da anemia emolitica cronica ad esordio precoce, che è costante, e da un coinvolgimento neurologico progressivo, che si manifesta tra i 6 ed i 30 mesi di vita. Possono essere presenti altri segni clinici, in particolare la paralisi del diaframma, che richiede la ventilazione artificiale, la cardiomiopatia e un aumento della suscettibilità alle infezioni. L'incidenza non è nota, ma sono stati descritti solo 30 casi nel mondo. Il gene TPI è localizzato sul cromosoma 12 e sono state identificate diverse mutazioni. La diagnosi prenatale può essere eseguita sia con saggio enzimatico che con analisi molecolare. *Autore: Dott. M.O. Livet (settembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Deficit di UGT

Vedere: Sindrome di Crigler-Najjar

Deficit di UGT, tipo 2

Vedere: Sindrome di Crigler-Najjar, tipo 2

Deficit di uridina-monofosfato sintasi

Vedere: Aciduria orotica ereditaria

Deficit di xilitolo deidrogenasi

Vedere: Pentosuria

Deficit doppio di xantina deidrogenasi e xantina aldeide ossidasi

Vedere: Xantinuria, tipo 2

Deficit endocrino multiplo - malattia di Addison - candidiasi

Vedere: Poliendocrinopatia autoimmune, tipo 1

Deficit ereditario di ceruloplasmina

Vedere: Aceruloplasminemia

Deficit ereditario di fruttosio-1-fosfato aldolasi

Vedere: Intolleranza al fruttosio

Deficit familiare benigno di rame

ORPHA1551

MIM: 121270

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit familiare di apolipoproteina B-100

ORPHA89

MIM: 107730

Il colesterolo circola nel sangue grazie a trasportatori definiti lipoproteine. Le lipoproteine, che trasportano i due terzi del colesterolo presente nel sangue, sono definite LDL. Le LDL rilasciano il colesterolo nei tessuti attraverso un sistema di riconoscimento tra l'apolipoproteina B e un recettore: il recettore delle LDL (sistema chiave-serratura) permette l'entrata delle LDL e del loro contenuto di colesterolo nelle cellule. Quando l'apolipoproteina B è mutata, a livello del sito di riconoscimento dei recettori, le LDL si accumulano nel sangue e nella parete delle arterie. I tassi di colesterolo sono elevati sin dalla nascita e l'accumulo di colesterolo nella parete arteriosa favorisce lo sviluppo di lesioni aterosclerotiche che possono essere causa di accidenti cardiovascolari (infarto del miocardio, accidenti vascolari cerebrali) dopo i 40 anni. Alcuni sintomi clinici e biologici permettono di riconoscere questa malattia. La diagnosi genetica ne identifica le cause con certezza. Quando un soggetto è affetto da deficit familiare di apolipoproteina B-100, un soggetto su due nella sua famiglia è affetto. Quando la malattia viene riconosciuta, un trattamento farmacologico (adattato a ogni età

e a ogni caso) consente di normalizzare il tasso di colesterolo, al fine di fare regredire le lesioni d'aterosclerosi e di prevenirne le complicanze cardiovascolari. Questa malattia colpisce, in Francia, 1/1.200 nati. Molti ignorano di essere portatori per la mancanza di sintomi d'allerta e la malattia spesso viene diagnosticata solo sul dosaggio dei tassi di colesterolo nel sangue. *Autore: Dott. P. Benlian (settembre 2002)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit familiare di apolipoproteina B (gene APOB)

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI

Dr. PEPE Nicola, Pr. POLISTINA Maria Teresa

Deficit familiare di glucocorticoidi

ORPHA361

MIM: 202200

La sindrome da deficit familiare di glucocorticoidi (FGD) consiste in un'insufficienza surrenalica, in assenza di un difetto di mineralcorticoidi. Si tratta di una sindrome genetica a bassa incidenza. In generale, si evidenzia durante il periodo neonatale, ma può essere diagnosticata nell'infanzia. Si manifesta con crisi ipoglicemiche ricorrenti (ad esempio durante gli episodi infettivi), che possono portare a convulsioni o addirittura a coma, astenia cronica, infezioni ricorrenti, suscettibilità alle allergie e, di solito, macchie cutanee. È caratterizzata da livelli plasmatici di cortisolo molto bassi o non rilevabili, che non rispondono alla somministrazione esogena di ACTH, mentre i livelli plasmatici di ACTH sono molto elevati, espressione di una resistenza specifica all'ACTH. I livelli di aldosterone e renina in genere sono normali e rispondono correttamente all'attivazione dell'asse renina-angiotensina. Devono essere esclusi l'iperplasia del surrene da blocco enzimatico, l'iperplasia del surrene congenita legata all'X e l'adrenoleucodistrofia. Sono state identificate solo in alcuni pazienti mutazioni nel gene del recettore per l'ACTH (FGD di tipo 1). Nei restanti casi è stato ipotizzato il coinvolgimento di altri geni che devono ancora essere identificati. Il trattamento è relativamente semplice e consiste in una terapia sostitutiva con idrocortisone/desametasone per via orale. *Autore: Dott. M. Bégeot (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit familiare di glucocorticoidi (FGD; geni ACTHR, Aladdin, MRAP)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)

Dr. BONOMI Marco, Dr. CORDELLA Daniela, Pr. PERSANI Luca

Diagnosi molecolare della resistenza all'azione dell'ACTH

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Deficit grave degli arti

Vedere: Focomelia, tipo Schinzel

Deficit grave del fattore IX

Vedere: Emofilia B grave

Deficit grave del fattore VIII

Vedere: Emofilia A grave

Deficit infantile fatale di citocromo C ossidasi

ORPHA1561

MIM: 604377

Laboratori

Diagnosi biochimica dei difetti della catena respiratoria e della sintesi dell'ATP mitocondriale

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Pr. BERTINI Enrico

Deficit infantile fatale di COX

Vedere: Deficit infantile fatale di citocromo C ossidasi

Deficit isolato dell'ormone della crescita, tipo 1A

ORPHA231662

MIM: 262400

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit dell'ormone della crescita (gene GH)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Deficit isolato dell'ormone della crescita, tipo 2

ORPHA231679

MIM: 173100

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit dell'ormone della crescita (gene GH)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Deficit isolato dell'ormone della crescita, tipo 2B

ORPHA231671

MIM: 612781

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit dell'ormone della crescita (gene GH)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Deficit isolato dell'ormone follicolo-stimolante (FSH)

ORPHA52901

MIM: 229070

Laboratori

Diagnosi molecolare dei deficit ipofisari unitropici familiari

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Deficit isolato dell'ormone stimolante la tiroide

ORPHA90674

MIM: 275100

Vedere: Ipotiroidismo congenito

Deficit isolato di vitamina E

Vedere: Atassia Friedreich-simile con deficit selettivo di vitamina E

Deficit isolato di xantina deidrogenasi (XDH)

Vedere: Xantiniuria, tipo 1

Deficit isolato di xantina ossidasi (XO)

Vedere: Xantiniuria, tipo 1

Deficit isolato di xantina ossidoreduttasi (XOR)

Vedere: Xantiniuria, tipo 1

Deficit isolato familiare di vitamina E

Vedere: Atassia Friedreich-simile con deficit selettivo di vitamina E

Deficit lieve del fattore IX

Vedere: Emofilia B lieve

Deficit lieve del fattore VIII

Vedere: Emofilia A lieve

Deficit moderatamente grave del fattore IX

Vedere: Emofilia B moderatamente grave

Deficit moderatamente grave del fattore VIII

Vedere: Emofilia A moderatamente grave

Deficit multiplo degli ormoni ipofisari senza malformazioni correlate

Vedere: Deficit combinato degli ormoni ipofisari, non acquisito, non sindromico

Deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi

Vedere: Deficit multiplo di FAD deidrogenasi

Deficit multiplo di carbossilasi

ORPHA148

MIM: 253260

Il deficit multiplo di carbossilasi (piruvato carbossilasi, acetil-CoA carbossilasi, propionil-CoA carbossilasi, metilcrotonil-CoA carbossilasi) è dovuto a una carenza o a una anomalia ereditaria del metabolismo intracellulare della biotina, il cofattore enzimatico di queste quattro carbossilasi. Sono state identificate due malattie genetiche: il deficit di biotinidasi e il deficit di olocarbossilasi sintetasi. L'enzima biotinidasi, il cui deficit si trasmette con modalità autosomica recessiva, trasforma la biocitina in biotina, mediante la scissione del legame biotina-lisina. La mancata trasformazione provoca un accumulo di biocitina cellulare e un deficit delle quattro carbossilasi biotina-dipendenti sopra citate. Generalmente esordisce nel primo anno di vita, di solito dopo 1-3 mesi. I segni principali sono: coma con acidosi lattica e chetosi, segni neurologici vari soprattutto con encefalopatia di ogni tipo, grave ipotonia, convulsioni, sindrome di Leigh, congiuntivite e segni cutanei caratterizzati da alopecia ed eruzioni vescicolo-bollose. Se non trattata, la malattia evolve verso il ritardo mentale e la sordità neurosensoriale. La diagnosi viene sospettata in base alla cromatografia degli acidi organici urinari, che mostra l'accumulo caratteristico di lattato, dei metaboliti del propionato e dell'acido metilcrotonico, con l'accumulo dei derivati correlati alla carnitina. La diagnosi è confermata dal dosaggio della biotinidasi sierica. La terapia, di notevole efficacia, si basa sulla somministrazione a vita di biotina (da 5 a 10 mg) per via orale. L'olocarbossilasi sintetasi permette il legame della biotina alle differenti apocarbossilasi. Nella maggioranza dei casi la malattia insorge alla nascita o nelle prime settimane di vita con un quadro simile a quello del deficit di biotinidasi e, soprattutto, con gravi segni cutanei suggestivi di una carenza

di acidi grassi essenziali (alopecia, eruzioni vescicolo-bollose e dermatosi). Come per il deficit di biotinidasi, la diagnosi si basa sulla cromatografia degli acidi organici, che mette in evidenza acidiosi lattica e la comparsa di acidi organici caratteristici, nonché sul profilo delle acilcarnitine plasmatiche. La diagnosi è confermata dal dosaggio delle carbossilasi sui fibroblasti in coltura privati o supplementati di biotina. La terapia consiste nella somministrazione permanente di dosi farmacologiche di biotina per via intramuscolare prima, e per via orale successivamente. L'individuazione sistematica di queste malattie è possibile mediante il prelievo di sangue su carta bibula (test di Guthrie), effettuato qualche giorno dopo la nascita e analizzato con l'aiuto di un sistema elettrospray accoppiato a un doppio spettrometro in massa tandem. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit multiplo di carbossilasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica del deficit multiplo di carbossilasi (geni HLCS e BTD)

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica enzimatica del deficit di biotinidasi

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica del deficit multiplo di carbossilasi da deficit di biotinidasi

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica del deficit multiplo di carbossilasi

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica del deficit multiplo di carbossilasi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit multiplo di carbossilasi da deficit di biotinidasi e da deficit di olocarbossil sintetasi (geni BTD e HLCS)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica del deficit di biotinidasi

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit multiplo di FAD deidrogenasi

ORPHA26791

MIM: 231675

Il deficit multiplo di FAD deidrogenasi, trasmesso in maniera autosomica recessiva e noto come aciduria glutarica tipo 2, è legato ad un'anomalia del trasporto degli elettroni delle flavoproteine (trasferimento elettronico della flavoproteina

deidrogenasi). Questi deficit bloccano non solo l'ossidazione degli acidi grassi, ma anche l'ossidazione degli aminoacidi ramificati della lisina e dell'acido glutarico. I deficit completi gravi esordiscono nel periodo neonatale con coma acidotico senza chetosi, con ipoglicemia, iperammoniemia, ipotonia, miocardiopatia, occasionalmente associati a malformazioni congenite (rene policistico, dismorfismi facciali). Forme meno gravi possono essere presenti nell'infanzia, nell'adolescenza e anche nell'età adulta, sotto forma di miocardiopatia progressiva e di miopatia prossimale. La diagnosi si basa sulla cromatografia degli acidi organici urinari e delle acilcarnitine plasmatiche, che mostra aciduria dicarbossilica, aciduria glutarica ed etilmalonica dell'isovalericarnitina e della suberilglutina. Il tasso di carnitina totale è ridotto. La diagnosi viene confermata dallo studio in vitro dell'ossidazione degli acidi grassi sui linfociti o sui fibroblasti e dal dosaggio enzimatico. Il trattamento consiste nell'evitare il digiuno e nell'attuare un regime ristretto in protidi e povero in grassi. La carnitina deve essere aggiunta sistematicamente. Alcune forme sono sensibili alla riboflavina, cofattore della deidrogenasi FAD. La diagnosi prenatale è possibile. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'aciduria glutarica tipo 1 e 2

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica dell'aciduria glutarica tipo 2

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dei difetti della beta-ossidazione (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'aciduria glutarica tipo 1, 2 e 3

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'aciduria glutarica (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA

Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica dell'aciduria glutarica tipo 1, 2 e 3

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica dell'aciduria glutarica tipo 2

(spot per acilcarnitine, acidi organici urinari, dosaggio carnitina plasmatica, N.E.F.A., 3-OH-butirrato)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Deficit multiplo di solfatasi

Vedere: Mucosolfatidosi

Deficit multiplo familiare di un fattore della coagulazione

Vedere: Deficit combinato del fattore V e del fattore VIII

Deficit parziale di ipoxantina guanina fosforibosil transferasi (HPRT)

Vedere: Sindrome di Kelley-Seegmiller

Deficit perossisomiale di acil-CoA ossidasi

ORPHA2971

MIM: 264470

Il deficit perossisomiale di acil-CoA ossidasi è una malattia neurodegenerativa rara che appartiene al gruppo delle malattie perossisomiali ereditarie ed è caratterizzata da ipotonia e convulsioni nel periodo neonatale e regressione neurologica nella prima infanzia. Il deficit di acil-CoA ossidasi è una malattia rara descritta solo in 30-40 pazienti a livello mondiale. La malattia esordisce nel periodo neonatale e presenta come caratteristiche prevalenti l'ipotonia (92%) e le convulsioni (91%). Possono essere presenti dismorfismi facciali (50%), ad esempio l'ipertelorismo, l'epicanto, la sella nasale infossata e le orecchie a bassa attaccatura. Alcuni bambini presentano polidattilia ed epatomegalia. Lo sviluppo psicomotorio è ritardato, anche se i bambini di solito riescono a camminare e a dire alcune parole. La regressione neurologica avviene di solito tra 1 e 3 anni (età media: 28 mesi). L'ipotonia viene sostituita dall'ipertonia, che si associa a iperreflessia. L'epilessia può peggiorare e può comparire sordità neurosensoriale. Possono essere presenti anche strabismo, nistagmo e atrofia ottica. Il deficit perossisomiale di acil-CoA ossidasi è dovuto alle mutazioni del gene ACOX1 (17q25.1) che codifica per l'acil-CoA ossidasi perossisomiale a catena lineare. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sugli esami di laboratorio che rivelano un aumento degli acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA) nel siero e una significativa diminuzione dell'attività dell'acil-CoA ossidasi nei fibroblasti. La risonanza magnetica cerebrale rivela anomalie del segnale a livello della sostanza bianca. La diagnosi può essere confermata dalla presenza di mutazioni nel gene ACOX1. Le diagnosi differenziali si pongono con la sindrome di Usher (si veda questo termine) e con tutte le cause di ipotonia neonatale. Devono essere escluse le altre malattie perossisomiali, in particolare l'adrenoleucodistrofia neonatale (si veda questo termine), che presenta un quadro clinico simile. È possibile la diagnosi prenatale mediante analisi biochimiche e/o molecolari sugli amniociti o sui villi coriali. Deve essere proposta la consulenza genetica alle famiglie dei pazienti. La prognosi non è favorevole; il decesso di solito avviene all'età di 5 anni a causa delle complicazioni respiratorie. *Autore: Prof. R.J.A. Wandes (febbraio 2010)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle malattie perossisomiali (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Deficit primitivo del fattore di crescita insulino-simile

Vedere: Ritardo della crescita da deficit del fattore di crescita 1 insulino-simile

Deficit selettivo di gamma-A-globulina

Vedere: Deficit di immunoglobulina A

Deficit transitorio di tirosina-ossidasi

ORPHA3402

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit transitorio di tirosina-ossidasi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Deformità di Klippel-Feil - sordità conduttiva - agenesia della vagina

Vedere: Associazione MURCS

Deformità di Madelung

ORPHA35688

La deformità di Madelung (DM) è un'anomalia del polso, di solito bilaterale, caratterizzata dall'accorciamento e dall'incurvamento del radio e dell'ulna, che causano la dislocazione dorsale dell'ulna e la limitazione dei movimenti del polso e del gomito. La prevalenza esatta non è nota. La DM è clinicamente riconoscibile nel periodo intermedio e finale dell'infanzia o nella prima adolescenza (tra gli 8 e i 12 anni) come segno monolaterale o bilaterale. È più comune nelle femmine. I pazienti presentano una ridotta ampiezza dei movimenti e una limitazione della supinazione, della dorso-flessione e della deviazione radiale. La pronazione e la flessione sono di solito normali. I pazienti lamentano una progressiva deformità e dolori al polso. La DM è dovuta alla crescita disorganizzata delle epifisi radiali, che causa l'incurvamento del radio, la fusione prematura delle epifisi e un ritardo di sviluppo delle porzioni ulnari e palmari delle epifisi radiali distali. Queste alterazioni causano l'inclinazione verso il palmo e l'ulna della superficie articolare radiale distale, la traslazione del palmo della mano e del polso, la dislocazione dorsale dell'ulna, e l'incuneamento delle ossa carpali. La DM può essere idiopatica, genetica, displastica o post-traumatica. La lesione monolaterale è rara e di solito è secondaria a eventi traumatici, con lesioni delle epifisi radiali o carico ripetuto ed eccessivo sull'articolazione non ancora matura degli arti superiori. Le cause displastiche comprendono le esostosi multiple o la sindrome nail-patella (unghia-rotula; si vedano questi termini). La DM bilaterale è il principale segno clinico della discondrosteosi di Léri-Weill, mentre è occasionale nella sindrome di Turner (si vedano questi termini). La DM può essere isolata o fare parte di altre sindromi genetiche, come la discondrosteosi-nefrite e la brachidattilia tipo C (si vedano questi termini). Sono state descritte anche cause ambientali (traumi e infezioni). La diagnosi viene sospettata in base agli esami clinici e viene confermata sulle radiografie dell'avambraccio/polso. Stecche, supporti e apparecchi ergonomici per il polso possono ridurre il disagio della DM. In alcuni casi, è necessario l'intervento chirurgico nel periodo intermedio e finale dell'infanzia, che consiste in un'istolsi mirata a ridurre l'aspetto ulnare del radio distale e a

tagliare il ligamento di Vickers, diminuendo il dolore e ristabilendo la funzionalità del polso. L'ampiezza del movimento di solito migliora poco, ma varia a seconda delle diverse casistiche chirurgiche. Il dolore peggiora con l'età a causa dell'artrite. *Autore: Dott. K. Heath (novembre 2009)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Degenerazione cocleosacculare - cataratta

ORPHA3233

MIM: 120040

Questa sindrome è caratterizzata da sordità progressiva neurosensoriale da grave degenerazione cocleosacculare e cataratta. È stata descritta in 2 famiglie. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Degenerazione corticobasale

ORPHA278

La degenerazione corticobasale (CBD) è una malattia neurodegenerativa che colpisce aree del cervello subcorticali e corticali. Si presenta nella 6^a o 7^a decade con movimenti a scatto monolaterali degli arti, lentamente progressivi, tremori, acinesia, rigidità e aprassia con postura distonica fissa e sindrome degli arti alieni. Le manifestazioni comportamentali possono includere anche disturbi del linguaggio e comportamento di tipo frontolobare. I sintomi e la presentazione sono variabili. I sintomi clinici sono comuni con altre patologie neurodegenerative, soprattutto la paralisi sopranucleare progressiva (PSP): resistenza alla L-Dopa, mioclono, tremori d'azione, disturbi dell'equilibrio, paralisi pseudobulbare, paralisi sopranucleare dello sguardo e deterioramento cognitivo. L'esame neuroradiologico mostra grovigli neurofibrillari nelle aree subcorticali e corticale frontoparietale. È presente anche gliosi, perdita di neuroni e presenza di neuroni balloniiformi acromatici. Il profilo dei grovigli neurofibrillari è simile, a livello biochimico, alla PSP: consiste nell'aggregazione di proteine tau con profilo elettroforetico (coppia tau 64 e tau 69) composto esclusivamente da isoforme tau con l'esone 10 (taupatie tipo 2). Non esistono trattamenti disponibili per rallentare il corso della degenerazione corticobasale, e i sintomi della malattia sono generalmente resistenti alla terapia. La terapia occupazionale, la fisiochinesiterapia e la terapia del linguaggio possono essere d'aiuto nella gestione della disabilità. *Autore: A. Delacourte MD (febbraio 2005)*.

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Degenerazione epatolenticolare

Vedere: Malattia di Wilson

Degenerazione maculare giovanile - ipotrichia

ORPHA1573

MIM: 601553

L'associazione tra perdita dei capelli e degenerazione dell'epitelio retinico pigmentato è stata identificata per la prima volta nel 1935. Sono stati descritti 2 casi sporadici e 7 famiglie con più soggetti affetti. I pazienti nascono con capelli apparentemente normali ma sviluppano alopecia del cuoio capelluto verso i 3 mesi. Alla pubertà può verificarsi una ricrescita parziale dei capelli, che sono corti e radi. Tra i 3 e i 21 anni compare una degenerazione maculare progressiva associata a lieve

distrofia retinica periferica. L'eredità è autosomica recessiva; il gene-malattia è stato mappato in 16q22.1; la sindrome è dovuta alla mutazione del gene CDH3, che codifica per la P-caderina. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (aprile 2003)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Degenerazione maculare legata all'età

ORPHA279

MIM: 153800

La degenerazione maculare legata all'età (DMEC) è una malattia dell'occhio, che porta alla perdita della visione centrale nell'anziano. È una malattia caratterizzata da una lesione, sia primitiva che secondaria, delle cellule dell'epitelio pigmentato della retina (EPR), con formazione di drusen (depositi situati sotto l'EPR), neovascolarizzazione della corioide e atrofia dei fotorecettori e dello strato coriocapillare della membrana corioideale. La DMEC è ritenuta la causa principale delle difficoltà alla lettura delle persone dopo i 65 anni nelle popolazioni a prevalenza Caucasiche. Il decorso della malattia si divide in due stadi: le fasi precoci della DMEC sono caratterizzate da drusen maculare, quelle avanzate dalle complicanze neovascolari e dalla cicatrizzazione disciforme. Le forme precoci di DMEC si riscontrano nel 30% della popolazione dopo i 75 anni, mentre le forme tardive si sviluppano nel 4-8% dei soggetti oltre i 70 anni. Il modello eziopatogenetico attuale riconosce come causa il danno ossidativo, che influenzerebbe negativamente il metabolismo dei fotorecettori e dell'EPR. L'età avanzata, il fumo, l'arteriosclerosi e i fattori genetici predispongono alla DMEC. Numerosi loci segregano nelle famiglie DMEC, suggerendo per questa malattia un pattern di eredità complessa oligogenica. La terapia comprende la somministrazione di sostanze antiossidanti nutritive, il trattamento laser e chirurgico e gli strumenti di amplificazione delle immagini. *Autore: Dott. C. Mardin (agosto 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della degenerazione maculare legata all'età (gene ABCA4)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Degenerazione maculare vitelliforme

Vedere: Malattia di Best

Degenerazione neuronale progressiva dell'infanzia associata a malattia epatica

Vedere: Sindrome di Alpers

Degenerazione retinica - microftalmia - glaucoma

ORPHA1574

MIM: 267760

Questa sindrome è caratterizzata da degenerazione pigmentosa progressiva della retina (associata a nictalopia e a riduzione del campo visivo), degenerazione maculare cistica e glaucoma ad angolo chiuso. È stata descritta in 7 soggetti della stessa famiglia. I pazienti presentano anche iperopia e nanoftalmo. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Degenerazione spinocerebellare - distrofia corneale

ORPHA3177

MIM: 271310

Questa sindrome è caratterizzata dalla associazione tra degenerazione spinocerebellare e distrofia corneale. Sono state

descritte 3 sorelle, nate da genitori non affetti consanguinei. Una di esse presentava disturbi spinocerebellari, in assenza di lesioni oculari. Questa sindrome, a trasmissione autosomica recessiva, si differenzia dalla sindrome di Mousa-Al-Din-Al-Nassar (si veda questo termine), a causa dello sviluppo mentale subnormale e della natura epiteliale (e non stromale) della distrofia corneale. La cheratoplastica perforante ha permesso di migliorare la vista delle pazienti. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atasiche

Degenerazione spongiosa del sistema nervoso centrale

Vedere: Malattia di Canavan

Degenerazione vitreoretinica a "focchi di neve"

ORPHA91496

MIM: 193230

La degenerazione vitreoretinica a "focchi di neve" (SVD) è caratterizzata dalla presenza di piccoli depositi che ricordano la forma dei fiocchi di neve nella retina, da degenerazione fibrillare del vitreo e da cataratta. La prevalenza non è nota, anche se la malattia è stata descritta in diverse famiglie. La trasmissione è autosomica dominante e il gene-malattia è stato localizzato sul cromosoma 2q36. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Degenerazione vitreoretinica di Wagner

Vedere: Malattia di Wagner

Delezione 10p distale

Vedere: Monosomia 10p distale

Delezione 10p telomerica

Vedere: Monosomia 10p distale

Delezione 10q distale

Vedere: Monosomia 10q distale

Delezione 10q telomerica

Vedere: Monosomia 10q distale

Delezione 11p

Vedere: Aniridia

Delezione 11p11.2

Vedere: Sindrome di Potocki-Shaffer

Delezione 11p13

Vedere: Sindrome WAGR

Delezione 11q distale

Vedere: Sindrome di Jacobsen

Delezione 11q telomerica

Vedere: Sindrome di Jacobsen

Delezione 18p - sindrome di De Grouchy

Vedere: Monosomia 18p

Delezione 18q distale

Vedere: Monosomia 18q distale

Delezione 18q telomerica

Vedere: Monosomia 18q distale

Delezione 1p36 distale

Vedere: Monosomia 1p36 distale

Delezione 1p36 telomerica

Vedere: Monosomia 1p36 distale

Delezione 20p11.2

Vedere: Sindrome di Alagille

Delezione 2p21

ORPHA163693

MIM: 606407

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitochondriali

Delezione 2q24

ORPHA1617

La delezione 2q24, ossia la perdita di una piccola ma specifica, regione del braccio lungo del cromosoma 2, causa una sindrome clinicamente (sebbene non facilmente) riconoscibile. In letteratura sono stati descritti 23 casi. Diversi sintomi sono comuni a quelli presenti nei pazienti con altre anomalie cromosomiche, come il basso peso alla nascita, il ritardo di crescita, il ritardo mentale e le orecchie dismorfiche e a basso impianto. Le anomalie oculari (coloboma, cataratta e microftalmia), delle mani e dei piedi (deformità in flessione) e le cardiopatie congenite costituiscono le caratteristiche più specifiche e sono particolarmente importanti nel riconoscimento del fenotipo clinico. *Autore: Dott. S.M. Maas (marzo 2004)*.

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Delezione 2q37

ORPHA1001

MIM: 600430

La delezione 2q37 o monosomia 2q37 è un'anomalia cromosomica che comporta la delezione della banda cromosomica

2q37 e si manifesta con tre sintomi principali: ritardo dello sviluppo, malformazioni scheletriche e dismorfismi facciali. L'incidenza è stimata in meno di 1 ogni 10.000. Sono stati descritti più di 100 soggetti. La maggior parte dei pazienti presenta un quadro clinico simile all'osteodistrofia ereditaria di Albright (definita anche AHO3), associato a ritardo dello sviluppo o deficit cognitivo, bassa statura (23% dei casi), tendenza all'obesità con l'avanzare dell'età e brachimetafalangia (50%). Sono anche frequenti la clinodattilia del quinto dito e le mani e i piedi piccoli, la sindattilia delle dita delle mani e dei piedi, la persistenza dei cuscinetti fetali sui polpastrelli, la piega palmare unica, la microcefalia o la macrocefalia. I dismorfismi facciali sono caratteristici e comprendono il viso arrotondato, i capelli radi, la fronte prominente, le rime palpebrali oblique verso l'alto, gli occhi infossati, le sopracciglia rade e arcuate, l'ipoplasia della porzione media del viso, la radice nasale infossata, le anomalie delle ali del naso, la columella prominente, l'aspetto a V della punta del naso, l'assottigliamento delle labbra e il palato ogivale. I capezzoli sono spesso iperdistanziati, localizzati distalmente e soprannumerari. È comune l'eczema. Malformazioni diverse sono presenti nel 30% dei pazienti, in particolare cardiopatie, difetti gastrointestinali (30%), urogenitali (11%) e del sistema nervoso centrale (6%). È spesso presente ipotonia. Sono state riportate convulsioni in circa il 35% dei pazienti e anomalie del comportamento in circa il 30%. Un sottotipo di pazienti con autismo presenta un comportamento ripetitivo e gravi deficit della comunicazione e nell'interazione sociale, movimenti stereotipati, aggressività intermittente, iperattività, disturbi dell'attenzione, disturbi ossessivo-compulsivi e del sonno. La banda 2q37 contiene tre sottobande con più di 80 geni nella regione 2q37.1-q37.3. Sono state identificate poche correlazioni genotipo-fenotipo e possibili geni candidati per il brachimetafalangismo, l'obesità e lo spettro autistico. La monosomia può essere pura o associarsi ad altri sbilanciamenti cromosomici. La diagnosi si basa sulle analisi citogenetiche e sulla caratterizzazione molecolare. Devono essere ricercate eventuali traslocazioni, in quanto la delezione può essere espressione della trasmissione di un cromosoma derivativo. La diagnosi differenziale si pone con altre sindromi da aneuploidia segmentale e con la sindrome di Prader-Willi (si veda questo termine). Anche l'AHO (pseudoparatiroidismo; PHP) e lo pseudo-PHP (PPHP; si vedano questi termini) devono essere compresi nella diagnosi differenziale, sebbene il calcio, il fosforo e i livelli di paratormone rientrino nella norma nei pazienti con delezione 2q37. È possibile la diagnosi prenatale e deve essere proposta la consulenza genetica. La presa in carico dei pazienti affetti dalla delezione 2q37 deve essere multidisciplinare e basata sulla valutazione dei principali sintomi clinici. È necessaria la terapia occupazionale, la logopedia e la fisioterapia. La prognosi dipende dalle malformazioni (cardiache, cerebrali, intestinali) associate. *Autore: Dott. M. Doco-Fenzy (agosto 2008)*.

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche
RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Delezione 2q37-qter

Vedere: Delezione 2q37

Delezione 4p distale

Vedere: Sindrome di Wolf-Hirschhorn

Delezione 4p telomerica

Vedere: Sindrome di Wolf-Hirschhorn

Delezione 5p

Vedere: Monosomia 5p

Delezione 5q distale

Vedere: Monosomia 5q distale

Delezione 5q telomerica

Vedere: Monosomia 5q distale

Delezione 7q11.23

Vedere: Sindrome di Williams

Delezione 8p distale

Vedere: Monosomia 8p distale

Delezione 8p telomerica

Vedere: Monosomia 8p distale

Delezione 8q24.1

Vedere: Sindrome di Langer-Giedion

Delezione parziale del cromosoma Y

ORPHA1646

MIM: 400003

La sterilità maschile, da delezione del cromosoma Y, è caratterizzata da grave deficit della spermatogenesi. Le delezioni del cromosoma Y sono una causa genetica frequente di sterilità maschile. La prevalenza stimata è di 1/2.500. La modalità di trasmissione è legata al cromosoma Y, a penetranza incompleta, ma, dal momento che le delezioni si associano spesso a infertilità, di solito originano de novo. Il 5-10% dei casi di azospermia (assenza di sperma) o di oligospermia grave di tipo secretorio (<1 milione di spermatozoi/ml di liquido seminale) si associano a microdelezioni nella porzione eucromatica del braccio lungo del cromosoma Y, nel locus AZF (fattore azospermia). Negli ultimi 7 anni sono stati identificati numerosi geni, che hanno permesso di distinguere varie sottoregioni nel locus AZF. Il gene DF-FRY (AZFa), la famiglia genica RBM (AZFb) e DAZ (AZFc) sono i principali candidati. La recente identificazione di mutazioni nel gene DFFRY sembra confermare il coinvolgimento di questi geni nella spermatogenesi, che era già stata sospettata in base alla loro struttura, omologia con i geni di altre specie e al fatto che la loro espressione è strettamente limitata ai testicoli. In questa regione, la struttura del cromosoma Y è ricca in sequenze palindrome ripetute e la ricombinazione tra due sequenze fiancheggianti, accomunate da un elevato grado di omologia, determina diversi tipi di delezione: 1) delezioni AZFa (ricombinazione tra le sequenze HERV15yq1 e HERV15yq2), le più rare; 2) delezioni AZFb o delezioni P5/proximali-P1; 3) delezioni AZFb+c, all'interno delle quali si distinguono due tipi: P5/distali-P1 e P4/distali-P1; 4) delezioni AZFc, causate dalla ricombinazione tra le palindromi b2 e b4. Le delezioni AZFc sono le più frequenti e si associano ad azospermia o oligospermia, generalmente grave. Le delezioni complete delle regioni AZFa, AZFb+c e AZFb si associano sempre ad azospermia: la biopsia testicolare evidenzia l'assenza completa delle cellule germinali (SCOS o sindrome delle sole cellule del Sertoli), oppure l'arresto più o meno generalizzato della maturazione delle cellule della linea spermatogonica. La diagnosi si basa sul riscontro di azospermia o di oligospermia in maschi, peraltro, in buona salute, dopo l'esclusione di altre cause di infertilità. La diagnosi molecolare si basa sull'amplificazione mediante PCR di sequenze tipo STS (sequence-tagged sites) delle regioni AZFa, b, c. Non tutte le delezioni del cromosoma Y causano necessariamente infertilità: in primo luogo, alcune delezioni (specialmente alcune delezioni parziali) non comportano difetti della spermatogenesi; in secondo luogo, alcuni uomini con grave oligospermia possono avere figli senza ricorrere a terapie per

l'infertilità. Infine, quando alcuni spermatozoi maturi sono presenti nello sperma o nei testicoli, il problema dell'infertilità può essere risolto con tecniche di fecondazione assistita, come la TESE (estrazione di sperma dai testicoli) e l'ICSI (l'iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi). Rimane, comunque, il rischio di trasmettere la microdelezione ai figli maschi. *Autore: Dott. F. Fellmann (luglio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI
Pr. CALABRESE Giuseppe, Pr. PALKA Giandomenico

Diagnosi molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA
Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMÌ Corrado

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi molecolare delle microdelezioni del cromosoma Y (geni AZF a, b, c, d)

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI
Dr. PEPE Nicola, Pr. POLISTINA Maria Teresa

Diagnosi molecolare della delezione del cromosoma Y (regioni AZFa, AZFb e AZFc)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA
Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi citogenetica delle delezioni del cromosoma Y

Azienda USL Cesena, CESENA (FC)
Dr. PRAGLIOLA Antonella

Diagnosi citogenetica delle delezioni del cromosoma Y

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. PECILE Vanna

Diagnosi molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Casa di Cura "Città di Udine", UDINE
Dr. PULPITO Luca

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Sapienza Università di Roma - Policlinico Universitario, ROMA
Pr. ANTONELLI Anna, Pr. ELLI Raffaella, Pr. MARCUCCI Liana

Diagnosi molecolare delle microdelezioni del cromosoma Y

Croce Rossa Italiana, ROMA
Dr. ANGELONI Ulrico, Dr. DELAROCHE Isabella

Diagnosi molecolare delle microdelezioni del cromosoma Y

A.O. S. Andrea, ROMA
Pr. CHESSA Luciana, Dr. LULLI Patrizia, Dr. PIANE Maria

Diagnosi molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare delle microdelezioni del cromosoma Y

Fleming Research, ABBIATEGRASSO (MI)
Dr. STANGALINI Davide, Dr. STANGALINI Alberto

Diagnosi molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)
Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi molecolare delle microdelezioni del cromosoma Y

Azienda Ospedaliera S. Anna, COMO
Dr. GIUDICI Carola, Dr. LINGERI Riccardo

Diagnosi molecolare delle microdelezioni del cromosoma Y

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
Dr. CASTAGNI Marina

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Istituto Auxologico Italiano, MILANO
Dr. BESOZZI Marco, Dr. GIARDINO Daniela

Diagnosi molecolare delle microdelezioni del cromosoma Y

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO
Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare della delezione del cromosoma Y (gene SRY)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA
Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Istituto di Medicina Clinica e Biotecnologie Applicate, TORRETTE (AN)
Dr. BALERCIA Giancarlo

Diagnosi molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Centro Associato "Pansini", MOLFETTA (BA)
Dr. PANSINI Marino, Dr. PANSINI Nicola, Dr. PASCULLI Laura Anna Maria

Diagnosi molecolare delle delezioni del cromosoma Y

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare della delezione del cromosoma Y (infertilità maschile) (gene AZF)

A.O.U. Policlinico "G. Martino", MESSINA
Dr. PROCOPPIO Vincenzo, Dr. RIGOLI Luciana, Pr. SALPIETRO Carmelo

Diagnosi molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Ospedale "La Misericordia", GROSSETO
Dr. BARTOLOZZI Maurizio, Dr. CORTESI Ambra, Dr. ROSSI Maja

Diagnosi molecolare delle microdelezioni del cromosoma Y

Ospedale Santa Chiara, PISA
Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Ospedale San Martino, BELLUNO
Dr. FUNES Silvia, Dr. IUZZOLINO Paolo, Dr. LO CUNSOLO Crocifissa

Diagnosi molecolare delle delezioni del cromosoma Y

GENETICLAB Srl, NOVENTA VICENTINA (VI)
Dr. LAPUCCI Cristina

Diagnosi molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Laboratorio Research and Innovation S.p.A., PADOVA
Dr. LEON Alberta

Diagnosi molecolare delle microdelezioni del cromosoma Y

Laboratorio Analisi CITOTEST, SARMEOLA DI RUBANO (PD)
Dr. CARDARELLI Laura, Dr. ESPOSITO Giuseppe, Dr. GOMIRATO Sara

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Ospedale Civile S.S. Giovanni e Paolo, VENEZIA
Dr. BARTOLONI Lucia, Dr. GION Massimo

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y (gene SRY)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi molecolare delle delezioni del cromosoma Y (Loci AZFa, AZFb, AZFc)

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI
Pr. PALKA Giandomenico, Pr. STUPPIA Liborio

Diagnosi molecolare delle microdelezioni del cromosoma Y

Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie" - Azienda Sanitaria di Matera (ASM), MATERA
 Dr. CASCONI Agostino, Dr. DELL'EDERA Domenico

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio - Università "Magna Graecia" di Catanzaro, CATANZARO
 Dr. BONAPACE Giuseppe, Dr. CONCOLINO Daniela,
 Dr. MORICCA Maria Teresa

Diagnosi molecolari delle delezioni del cromosoma Y (geni AZFa, b e c)

Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati, AVELLINO
 Dr. POLICE Maria Adalgisa

Diagnosi citogenetica delle delezioni del cromosoma Y

P.S.I. "Elena d'Aosta", NAPOLI
 Dr. ZATTERALE Adriana

Diagnosi molecolare delle microdelezioni del cromosoma Y

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
 Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolari delle microdelezioni del cromosoma Y (gene AZF)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, PARMA
 Dr. MARTORANA Davide, Pr. NERI Tauro Maria

Diagnosi molecolari delle delezioni del cromosoma Y

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA
 Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE
 Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi molecolari delle microdelezioni del cromosoma Y

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
 Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolari delle delezioni del cromosoma Y

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA
 Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolari delle delezioni del cromosoma Y

Istituto CSS-Mendel, ROMA
 Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Azienda USL RMA - Centro per la Salute della Donna S. Anna, ROMA
 Dr. GELLI Gian Franco, Dr. IACOBELLI Nadia, Dr. MUZI Maria Cristina, Dr. RASO Barbara

Diagnosi molecolari delle delezioni del cromosoma Y

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Dr. ANGIANI Adriano, Dr. LOMBARDO Antonietta, Dr. ROBERTI Maria Cristina

Diagnosi molecolari delle microdelezioni del cromosoma Y

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA
 Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolari delle delezioni del cromosoma Y

Istituto di Diagnostica Clinica Proda, ROMA
 Dr. FREZZA Katia, Dr. SABBADINI Guglielmo, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA
 Pr. BARLATI Sergio, Dr. MARCHINA Eleonora

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA
 Dr. CAVALLI Pietro, Dr. RIBOLI Barbara

Diagnosi molecolari delle delezioni del cromosoma Y

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
 Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolari delle microdelezioni del cromosoma Y

Azienda Ospedaliera San Gerardo, MONZA E DELLA BRIANZA
 Dr. CAPPELLINI Anna, Dr. CROSTI Francesca, Pr. DALPRÀ Leda, Dr. SALA Elena, Dr. VILLA Nicoletta

Diagnosi molecolari delle delezioni del cromosoma Y

IRCCS Istituto Clinico Humanitas, ROZZANO (MI)
 Dr. BETTIO Daniela

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Presidio Ospedaliero "Città di Sesto San Giovanni", SESTO SAN GIOVANNI (MI)
 Dr. DI GREGORIO Palma, Dr. MONGUZZI Antonio, Dr. RODESCHINI Ornella

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, CUNEO
 Dr. COMINO Alberto

Diagnosi citogenetica molecolari delle microdelezioni del cromosoma Y (regioni AZFa, AZFb, AZFc)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO
 Dr. BENETTON Gabriella, Pr. MIGONE Nicola, Dr. SAVIN Elisa

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y (geni AZFa, AZFb, AZFc)

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)
 Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi molecolari delle delezioni del cromosoma Y

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE
 Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolari delle microdelezioni del cromosoma Y

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)
 Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Diagnosi molecolari delle microdelezioni del cromosoma Y

LABOGEN S.a.S., CATANIA
 Dr. GRILLO Agata

Diagnosi molecolari delle delezioni del cromosoma Y

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA
 Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Diagnosi citogenetica e molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO
 Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolari delle microdelezioni del cromosoma Y

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)
 Dr. BOSCO Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y (gene AZF)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
 Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi di citogenetica molecolare ad alta risoluzione delle delezioni del cromosoma Y

Poliambulatorio, PERUGIA
 Pr. GALLI Francesco, Dr. MARIOTTI Giacomo, Dr. POMILI Giovanni

Diagnosi molecolare delle microdelezioni del cromosoma Y (SRY, STS di AZFa, AZFb)

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. ANGIUS Antonella, Pr. FURBETTA Mario

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni del cromosoma Y

Arcella Analisi Mediche Biolab S.r.l., PADOVA

Dr. CAMURRI Lamberto, Dr. GASPARONI Gianluigi, Dr. LIPPI Elisabetta, Dr. PREGNOLATO Giovanna

Diagnosi molecolare delle delezioni del cromosoma Y (gene DAZ)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA

Dr. FERLIN Alberto, Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Diagnosi molecolare delle delezioni del cromosoma Y (gene AZF)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VE-RONA

Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Delta-sarcoglicanopatia

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2F

Demenza con corpi di Lewy

ORPHA1648

MIM: 127750

La demenza con corpi di Lewy è una malattia neurodegenerativa. È per frequenza la seconda forma più comune di demenza negli anziani, dopo la malattia di Alzheimer. I corpi di Lewy sono definiti istologicamente come inclusioni eosinofile intracitoplasmatiche nei neuroni e nella corteccia o nel tronco cerebrale. L'autopsia nei pazienti anziani con demenza ha rivelato che il 15-20% di essi presenta corpi di Lewy. Si ritiene che la disfunzione colinergica, la fibrillazione della sinucleina e l'aggregazione nei neuroni e nelle cellule gliali, siano coinvolti nella fisiopatologia. La demenza con corpi di Lewy non è facilmente distinguibile dalla malattia di Alzheimer, a causa della presentazione di tipo "Alzheimer" di alcune demenze con corpi di Lewy e dell'esistenza di forme sovrapposte. Al fine di facilitarne la diagnosi, un Consenso internazionale ha definito i criteri diagnostici. La sintomatologia clinica consiste in un declino cognitivo progressivo, in modificazioni dell'attenzione e della lucidità, in allucinazioni, generalmente visive, associate a sintomi extrapiramidali. È caratteristica la fluttuazione dei sintomi, in particolare nel livello della lucidità. A differenza della malattia di Alzheimer, il danno alla memoria può mancare nelle fasi iniziali e riguarda soprattutto la memoria retrograda. Gli esami radiologici non sono specifici, ma l'assenza di atrofia temporale alla risonanza magnetica è suggestiva della diagnosi. L'elettroencefalogramma mostra un rallentamento generalizzato con potenziali anomali nei lobi temporali o un pattern dominante frontale con punte. Non è noto un marcatore genetico specifico, anche se l'ossidasi CYP2D6B della debrisoquina è iperespressa nella demenza con corpi di Lewy, ma non nella malattia di Alzheimer. La diagnosi precoce è tuttavia importante per le possibili implicazioni terapeutiche. Anche se un trattamento curativo non è ancora disponibile, gli inibitori della colinesterasi possono migliorare i sintomi; devono invece essere evitati i neurolettici. *Autore: Dott. P. Bartolucci (dicembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Demenza da deficit di tiamina

Vedere: Encefalopatia di Wernicke

Demenza disfasica ereditaria

Vedere: Demenza con corpi di Lewy

Demenza ereditaria con infarti cerebrali multipli

Vedere: CADASIL

Demenza frontotemporale

ORPHA282

MIM: 600274

La demenza frontotemporale (FTD) è il prototipo di un disturbo del comportamento causato dall'atrofia cerebrale frontotemporale. A seconda dell'intervallo di età, la prevalenza è stata stimata tra 3,6 e 15 ogni 100.000 persone. La definizione clinica di FTD copre un gruppo eterogeneo di malattie neurodegenerative sporadiche e familiari, differenziate in base alla loro eziologia, la loro neuropatologia e le loro caratteristiche biochimiche. La FTD si manifesta soprattutto tra i 35 e i 75 anni. La presentazione clinica più frequente è un cambiamento precoce della personalità, del comportamento sociale e una disfunzione del linguaggio, con conservazione relativa della funzione mnemonica. Può associarsi ai segni clinici del parkinsonismo e alla forma amiotrofica della malattia dei motoneuroni. Le lesioni degenerative, evidenziate con l'imaging cerebrale (RMN, SPECT), interessano soprattutto i lobi frontale e temporale. La classificazione patologica corrente della FTD si basa sulla morfologia e sulla caratterizzazione istochimica e biochimica dei corpi inclusi o sulla loro assenza. Al momento sono stati definiti quattro sottogruppi di FTD: 1) FTD con inclusioni tau, malattia di Pick, degenerazione corticobasale, paralisi sopranucleare progressiva, FTD familiare con mutazioni del gene tau; 2) FTD senza istopatologia caratteristica; 3) FTD con inclusioni tipo-malattia del motoneurone ubiquitina-positiva; 4) FTD con inclusioni neurofilamento-positive. Per la caratterizzazione delle inclusioni sono utilizzati gli anticorpi anti-tau, anti-ubiquitina e anti-neurofilamenti. La caratterizzazione delle forme familiari di FTD (25-40% dei pazienti) ha permesso di identificare 3 loci, con successivo clonaggio di tau, come gene-malattia per la FTD, responsabile del 10-30% dei casi familiari. Nonostante il progresso nella diagnosi clinica, al momento la diagnosi definitiva e la distinzione delle singole FTD è possibile soltanto con l'esame neuropatologico del cervello. La presa in carico è unicamente sintomatica. *Autore: Dott. M. Neumann (luglio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della demenza frontotemporale (geni MAPT e PGRN)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. CITTADELLA Rita

Diagnosi molecolare della demenza frontotemporale (gene tau)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare della demenza frontotemporale familiare (gene PGRN)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare della demenza frontotemporale, familiare (geni tau e Progranulina)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Dr. NACMIAS Benedetta, Pr. SORBI Sandro

Diagnosi molecolare della demenza frontotemporale

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi molecolare della demenza frontotemporale

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. BOSCO Paolo

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Demenza frontotemporale e parkinsonismo legato al cromosoma 17

ORPHA36385

MIM: 600274

La demenza frontotemporale e parkinsonismo legato al cromosoma 17 (FTDP-17) è una malattia neurodegenerativa a trasmissione autosomica dominante, causata da mutazioni nel gene tau, che codifica per una proteina che lega i microtubuli. Successivamente ad una Conferenza Internazionale di Consenso tenutasi ad Ann Arbor in Michigan, nel 1996, che ha definito la FTDP-17, sono state identificate oltre 80 famiglie con 31 mutazioni diverse nel gene tau. La FTDP-17 è una rarissima condizione, la cui prevalenza e incidenza tuttora non sono note. La malattia è diffusa in tutto il mondo, compreso il Nord America, l'Europa, l'Asia e l'Australia. È caratterizzata da tre segni principali: i disturbi del comportamento e della personalità, il deficit cognitivo e i sintomi motori. Il fenotipo della FTDP-17 varia non solo tra le famiglie con diverse mutazioni, ma anche tra le famiglie che presentano mutazioni identiche. Si ritiene che i meccanismi patogenetici della malattia siano correlati alla percentuale di isoforme tau alterate o alla proprietà di tau di legare i microtubuli e di promuovere il loro assemblaggio. Per la diagnosi definitiva di FTDP-17 è necessaria un'associazione di segni clinici e patologici caratteristici e l'analisi molecolare. La consulenza genetica dovrebbe essere proposta alle persone a rischio ed agli affetti; per la maggior parte dei sottotipi la penetranza è incompleta. Attualmente, il trattamento della FTDP-17 è solo sintomatico e di supporto. La prognosi e la velocità di progressione della malattia variano notevolmente tra i diversi pazienti, con un'aspettativa di vita che può essere compresa tra pochi mesi e pochi anni e, in casi eccezionali, fino a due decenni. *Autori: Dott. S. Pickering-Brown, Dott. Y. Baba (agosto 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della demenza frontotemporale e parkinsonismo legato al cromosoma 17 (gene MAPT)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

LIMPE - Lega Italiana per la Lotta contro la Malattia di Parkinson, le Sindromi Extrapiramidali e le Demenze

Demenza parkinsoniana familiare

ORPHA33540

MIM: 125320

La malattia di Parkinson (MP) è una delle più frequenti malattie neurodegenerative del movimento e colpisce circa l'1% della popolazione dopo i 60 anni. Anche se la MP viene spesso considerata una malattia motoria, presenta molti segni e sintomi non di tipo motorio, che possono gravare sul paziente. I sintomi neuropsichiatrici in particolare, come la depressione, l'ansia, il deficit cognitivo e la psicosi possono contribuire a peggiorare la qualità della vita di questi pazienti. La demenza è comune e colpisce approssimativamente il 40% dei pazienti durante il decorso della malattia. Il rischio di sviluppare la demenza è approssimativamente sei volte più elevato rispetto a quello osservato nei controlli per la MP nei pazienti della stessa età. La demenza associata alla MP è caratterizzata da difficoltà nell'esecuzione e nelle funzioni visuospatiali, mentre la memoria, di solito, è conservata. Nei pazienti affetti da demenza con corpi di Lewy (DLB), la demenza è il sintomo principale della malattia. La sovrapposizione dei sintomi clinici tra la demenza parkinsoniana (PDD) e la DLB suggerisce che si tratta probabilmente di due condizioni, all'interno di uno spettro di malattie con corpi di Lewy, che condividono

meccanismi comuni. Il deficit cognitivo può essere trattato solo in maniera sintomatica. Alcune sperimentazioni cliniche sugli inibitori della colinesterasi si sono dimostrate efficaci nei pazienti affetti da PDD e DLB. *Autore: Dott. R. Dodel (novembre 2004)*.

Associazioni

LIMPE - Lega Italiana per la Lotta contro la Malattia di Parkinson, le Sindromi Extrapiramidali e le Demenze

Demielinizzazione cerebrale da deficit di metionina-adenosil-transferasi

ORPHA168598

MIM: 250850

Laboratori

Diagnosi biochimica di ipermetioninemia (dosaggio aminoacidi plasmatici)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Denti fantasma

Vedere: Odontodisplasia regionale

Dentinogenesi imperfetta - bassa statura - ipoacusia - ritardo mentale

ORPHA71267

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra dentinogenesi imperfetta, ritardo dell'eruzione dei denti, dismorfismi facciali, bassa statura, ipoacusia neurosensoriale e deficit cognitivo di grado lieve. È stata descritta in due fratelli nati da genitori consanguinei. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Depigmentazione bilaterale acuta dell'iride

ORPHA69736

La depigmentazione bilaterale acuta dell'iride è caratterizzata da depigmentazione bilaterale simmetrica dello stroma dell'iride. La depigmentazione può essere diffusa o a macchie e si associa a occhi rossi e disagio oculare ad esordio improvviso. Altri segni comprendono il fuso di Krukenberg, la presenza di pigmento nella camera anteriore e la deposizione di pigmento nell'angolo irido-corneale. Questa condizione è stata descritta in 5 persone giovani. Non è stata stabilita una causa definitiva, ma è stato sospettato che si tratti di una rara forma di iridoclitte erpetica. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Delezioni del DNA mitocondriale

ORPHA35698

MIM: 251880

La sindrome da delezioni del DNA mitocondriale (MDS) comprende un gruppo clinicamente eterogeneo di malattie mitocondriali, caratterizzate da riduzione del numero delle coppie del DNA mitocondriale (mtDNA) nei tessuti affetti, senza mutazioni o riarrangiamenti nel mtDNA. Per questo la MDS si considera un processo primitivo. La deplezione del mtDNA può anche essere secondaria (come avviene nella miosite da corpi inclusi) oppure iatrogena (come si riscontra nei pazienti trattati con analoghi nucleosidici). La MDS può essere una patologia neurogena relativamente frequente nel periodo neonatale e nell'infanzia. In una casistica, l'11% dei bambini (<2 anni), che presentavano debolezza, ipotonia e ritardo dello sviluppo, avevano una deplezione di mtDNA. La MDS è eterogenea a livello fenotipico e si può manifestare in forma epatocerebrale, miopatica, miopatica benigna ad esordio tardivo o cardiomiopatica. I bambini di solito presentano nell'infanzia ipotonia, acidosi lattica e livelli elevati di creatinichinasi (CK) sierica. Alcuni di loro hanno anche una epatopatia grave, spesso fatale, oppure un coinvolgimento renale, che simula la sindrome di De Toni-Fanconi. La diagnosi clinica viene confermata dalla ridotta attività della catena respiratoria e, soprattutto, da un basso rapporto mtDNA/nDNA (DNA nucleare) nei tessuti affetti. La MDS spesso ricorre nelle famiglie, con una possibile trasmissione autosomica recessiva, a sostegno di un difetto genetico dell'nDNA. In effetti, le mutazioni nei geni della chinasi della deossiguanosina mitocondriale, codificata nel nucleo, e della chinasi della deossitimidina sono state associate rispettivamente alle forme epatocerebrali e miopatiche della MDS. Questi due geni codificano enzimi per la via di salvataggio mitocondriale, implicata nella sintesi del mtDNA attraverso il rifornimento di deossiribonucleotidi. La debolezza muscolare e l'intolleranza all'esercizio possono rispondere all'integrazione con coenzima Q. *Autori: Dott. R. Carozzo e Dott. S. Lucioi (febbraio 2004)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome da delezioni del DNA mitocondriale**

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Diagnosi biochimica dei difetti della catena respiratoria e della sintesi dell'ATP mitocondriale

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Pr. BERTINI Enrico

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMM - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali
UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Derivati mülleriani - linfangectasia - polidattilia

ORPHA1655

MIM: 235255

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo della crescita staturale intrauterino, creste alveolari ipertrofiche, eccesso

di cute sulla nuca, polidattilia postassiale e criptorchidismo. I segni comprendono anche residui dei dotti mülleriani, linfangectasie e anomalie renali. Sono stati identificati tre casi. Due di questi casi presentano pene piccolo. Questa sindrome è probabilmente autosomica recessiva o legata all'X. Tutti i pazienti descritti sono morti per insufficienza epatica durante il periodo neonatale. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Dermatite erpetiforme

ORPHA1656

MIM: 601230

La dermatite erpetiforme è una dermatite dei bambini e dei giovani adulti, polimorfa (eritema, pomfi, vescicole, bolle, papule) e pruriginosa, a decorso cronico-ricidivante. Viene attualmente considerata una dermatite a patogenesi immunologica, espressione di un'enteropatia digiunale sensibile al glutine, clinicamente ed istopatologicamente identificabile nella malattia celiaca. Le lesioni cutanee sono mediate sia dal deposito di IgA (rivolte contro uno specifico autoantigene, recentemente identificato nella transglutaminasi epidermica) alla sommità delle papille dermiche (capaci di determinare l'attivazione del complemento e il reclutamento di neutrofilii ed eosinofili) sia dall'attività di linfociti T CD4+ polarizzati in senso Th2. Una dieta priva di glutine rappresenta il trattamento elettivo. *Autore: Prof. P. Fabbri e Prof. M. Caproni (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Dermatoartrite lipoide

Vedere: Reticoloistocitosi multicentrica

Dermatofibrosarcoma di Darier-Ferrand

ORPHA31112

MIM: 607907

Il dermatofibrosarcoma di Darier-Ferrand (DFSP) è un sarcoma raro infiltrante i tessuti molli, di solito a basso grado di malignità, che insorge dal derma cutaneo e si associa caratteristicamente a una traslocazione cromosomica specifica t(17;22). La prevalenza è stimata in 1/10.000 e l'incidenza annuale in circa 1/200.000. Il DFSP può insorgere a tutte le età, compreso il periodo neonatale e l'infanzia, anche se di solito viene osservato nella seconda-quinta decade di vita. L'85-90% dei tumori sono lesioni a basso grado di malignità, mentre gli altri casi vengono classificati di tipo fibrosarcomatoso (FS) di grado elevato. Le lesioni si presentano tipicamente come placche dure, rosacee o viola-rossastre, oppure come masse nodulari a livello del torace, delle estremità prossimali o della regione del collo e della testa. La loro crescita tende a rallentare, infiltrando localmente i tessuti più profondi, con una tendenza alla recidiva localizzata dopo la loro escissione. Tuttavia, le metastasi sono rare. L'occorrenza è sporadica. Il DFSP ha molto probabilmente un'origine fibroblastica: oltre il 90% di casi si associa alla produzione del fattore di crescita disregolato derivato da piastre (PDGF), che origina da una traslocazione cromosomica o da un cromosoma ad anello soprannumerario derivato dalla t(17;22). Il punto di rottura della traslocazione interessa molto spesso il secondo esone del gene PDGFB sul cromosoma 22 (22q13.1), che viene fuso con il gene del collagene alfa tipo 1 (COL1A1) sul cromosoma 17 (17q21.33). La traslocazione cromosomica produce una iporegolazione del gene PDGFB sotto forma di un proto-oncogene fuso, COL1A1/PDGFB. La diagnosi viene sospettata in base ai risultati dell'analisi istologica sulle biopsie, che rivela la presenza di un tumore fibroblastico differenziato, in base alla colorazione positiva per CD34, nonché l'evidenza al microscopio di caratteristici fasci intrecciati

di cellule che formano una specie di spirale. Per confermare la diagnosi possono essere prese in considerazione le analisi citogenetiche che identificano la traslocazione cromosomica t(17;22) caratteristica o la FISH in interfase con l'uso di sonde specifiche del cromosoma 22. I diversi tipi di imaging, come le scansioni con risonanza magnetica o TAC, sono molto utili per valutare la profondità dell'invasione del tumore e per identificare i siti metastatici. La diagnosi differenziale si pone con il fibrosarcoma (si veda questo termine), il dermatofibroma, il neurofibroma e altri tumori dei tessuti molli. La resezione chirurgica totale a margini definiti è il trattamento di elezione per il DFSP primitivo e ricorrente. La chirurgia micrografica di Mohs (MMS), che usa il sezionamento sequenziale orizzontale con esame microscopico immediato, può ridurre la quantità di tessuto resecato e comporta un basso rischio di ricorrenza. Può essere usata la radioterapia postoperatoria, quando la resezione è parziale. L'imatinib, un inibitore orale del recettore della tirosina chinasi, PDGF, può portare dei benefici ai pazienti affetti da una malattia metastatica o da lesioni localmente avanzate e non resecate. È stata dimostrata la scarsa efficacia della terapia con citotossina. La prognosi è eccellente per le lesioni a grado basso, anche se la prognosi è meno buona per la variante FS, a causa di un rischio maggiore di ricorrenza e di metastasi. Nel complesso, il tasso di mortalità è basso (<3% all'età di 10 anni). *Autori: Dott. D. Handolias e Dott. G.A. McArthur (ottobre 2008)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Dermatofibrosi disseminate con osteoipoichilosi

Vedere: Sindrome di Buschke-Ollendorff

Dermatoleucodistrofia

ORPHA1659

MIM: 221790

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra leucodistrofia progressiva contraddistinta da deficit motorio e mentale generalizzato e da cute ispessita e rugosa. È stata descritta in un fratello e una sorella Giapponesi, figli di genitori non affetti. Entrambi i pazienti sono deceduti nella prima infanzia. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Dermatomiosite

ORPHA221

La dermatomiosite (DM) è una malattia muscolare infiammatoria ad eziologia sconosciuta. Nella fisiopatogenesi della malattia sono coinvolti, in maniera diversa (a seconda del tipo di miopatia infiammatoria) difetti immunitari, come dimostrano numerose evidenze cliniche, biologiche e sperimentali. La DM insorge a tutte le età, anche se si osservano due picchi di frequenza: nel bambino tra i 5 e i 14 anni, quando compare una dermatomiosite isolata, e nell'adulto, dopo i 40 anni. Si tratta di una patologia acquisita, anche se può essere presente una predisposizione genetica. L'esordio può essere acuto, ma può essere anche progressivo. La malattia si traduce, clinicamente, nella comparsa di segni cutanei evocatori (eritroedema fotosensibile sulle aree esposte), debolezza muscolare, infiammazione dei muscoli faringei, con disturbi della deglutizione, che giustificano il ricovero urgente presso strutture specializzate. Altri sintomi clinici (artralgie, palpitazioni) sono più rari. La diagnosi si basa sull'esame clinico, l'aumento (incostante) degli enzimi muscolari (creatina fosfochinasi - CPK- e aldolasi), l'elettromiografia e, soprattutto, la biopsia muscolare, che mostra miolisi ad origine ischemica, necrosi, rigenerazione, infiltrati infiammatori perivascolari B e CD4 e depositi di immunocomplessi nella membrana endoteliale, che da soli sono in grado di suggerire con certezza la diagnosi. Le dermatomiositi possono a volte associarsi ad

altre malattie, in particolare quelle autoimmuni, i tumori (soprattutto della mammella, dell'utero o dell'ovaio nelle donne; dell'epitelio bronchiale, della prostata o del tubo digerente negli uomini), che devono essere ricercati sistematicamente nel decorso della malattia. La presa in carico terapeutica delle dermatomiositi si basa sui trattamenti immunomodulatori e sulla chinesiterapia, una volta superata la fase acuta infiammatoria. Le dermatomiositi sono connettivi rare, con una incidenza annuale stimata tra 5 e 10 casi per milione di abitanti e una prevalenza da 6 a 7 casi su 100.000 persone. La corticoterapia è la cura di prima scelta, efficace a lungo termine in più del 60-70% dei pazienti. Nel caso di resistenza primitiva o secondaria, di intolleranza o di dipendenza dai corticoidi, possono essere proposti diversi farmaci immunosoppressori. Negli ultimi anni sono state descritte novità terapeutiche nei casi di miosititi resistenti alle cure classiche, come la ciclosporina A e, soprattutto, le immunoglobuline umane polivalenti intravenose. Sono in fase di valutazione per queste miopatie infiammatorie vari protocolli clinici, di ricerca di base e di terapia. *Autore: Prof. P. Chérin (marzo 2003)*.

Laboratori

Diagnosi immunologica della dermatomiosite

Policlinico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale

ARMN - Associazione per le Malattie Reumatiche Infantili

ABARTU - Associazione Bambini e Adolescenti Reumatici - Toscana e Umbria

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Dermato-osteolisi, tipo Kirghizi

ORPHA1657

MIM: 221810

La dermato-osteolisi tipo Kirghizi è caratterizzata da ulcerazione frequente della cute, artralgie, febbre, osteolisi periarticolare, oligodonzia, distrofia delle unghie e cheratite, che causa abbassamento della vista o persino cecità. Questi segni clinici sono stati descritti in 5 fratelli colpiti dalla malattia, originari del Kirghizistan (Asia centrale). Tre dei 5 fratelli presentavano anche una cheratite responsabile di anomalie oculari e cecità. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Dermatosi neutrofila acuta febbrile

Vedere: Sindrome di Sweet

Dermatosi pustolosa erosiva del cuoio capelluto

ORPHA222

Si tratta di una dermatosi infiammatoria del cuoio capelluto, non infettiva, a eziologia sconosciuta, descritta per la prima volta da R. Pye nel 1979 in alcune donne con più di 70 anni. Inizialmente la zona affetta diventa eritematosa, in seguito il cuoio capelluto, trasudante ed eroso in superficie, viene ricoperto da croste e pustole superficiali, che lasciano progressivamente il posto a un'alopecia cicatriziale definitiva. L'istologia evidenzia un'erosione epidermica, con infiltrato linfoplasmocitario dermico. Si osservano cellule giganti intorno ai follicoli piliferi distrutti. L'evoluzione è cronica, con successivi attacchi infiammatori. La corticoterapia è utile quando si manifestano le riacutizzazioni. Il solfato di zinco per os è utile in alcuni casi. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Dermatosi pustolosa sottocorneale ORPHA48377

La dermatosi pustolosa sottocorneale è una malattia cronica, rara, benigna, caratterizzata da un'eruzione pustolosa sterile, che coinvolge tipicamente le regioni flessorie del tronco e quelle delle estremità prossimali. Sono stati descritti circa 200 casi. La malattia colpisce prevalentemente gli adulti (intorno ai 40-60 anni, con un rapporto maschi/femmine di 4:1). Le lesioni pustolose flaccide, superficiali e raggruppate, che si estendono con un aspetto anulare o circinato, compaiono nel giro di qualche ora e scompaiono in pochi giorni. Occasionalmente, sono presenti prurito e irritazione. Caratteristicamente, le lesioni diventano lamellari con croste e, in rari casi, lieve iperpigmentazione. L'eziologia non è nota. La malattia può associarsi a gammopatia monoclonale tipo IgA, mieloma multiplo o pioderma gangrenoso. Meno frequentemente si associano artrite reumatoide, lupus eritematoso, ipertiroidismo e ipotiroidismo, policitemia rubra vera, sindrome SAPHO (si vedano questi termini). La diagnosi viene confermata alla biopsia cutanea, che dimostra la presenza di pustule sterili, al di sotto dello strato corneo, contenenti neutrofilii, l'assenza di acantolisi e negatività agli studi di immunofluorescenza. La diagnosi differenziale si pone con il pemfigo IgA tipo sottocorticale, il pemfigo foliaceo, la dermatite erpetiforme, la psoriasi pustolosa, la pustolosi generalizzata, la pustolosi esantematosa generalizzata e l'impetigine batterica (si vedano questi termini). La presa in carico mira alla prevenzione delle complicanze. È stata segnalata una buona risposta al dapsons, anche se non tutti i pazienti rispondono a questo farmaco. Altri trattamenti possibili comprendono il sulfapiridone, i corticosteroidi per via orale, i retinoidi, la colchicina e la fototerapia. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Dermatostomatite, tipo Stevens-Johnson

Vedere: Sindrome di Stevens-Johnson

Dermoide anulare della cornea ORPHA91481

MIM: 180550

Il dermoide anulare della cornea è caratterizzato da dermoidi limbcici anulari (escrescenze che hanno una struttura simile a quella della cute) con estensione corneale e congiuntivale. Sono stati descritti meno di 30 casi. La trasmissione è autosomica dominante; si ritiene che la malattia possa essere causata da mutazioni del gene PITX2. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Vedere: Distrofia corneale

Dermoide corneale legato all'X ORPHA1661

MIM: 304730

È stata descritta una famiglia nella quale 6 maschi erano affetti da opacamento corneale bilaterale, in assenza di altre anomalie oculari o sistemiche. L'analisi istopatologica ha mostrato che le opacizzazioni erano dovute a dermoidi corneali, in particolare tessuto mesoblastico anomalo ricoperto da epitelio. In tutti i casi i dermoidi apparivano come strati superficiali grigiastri, con placche bianche irregolari e capillari fini, che ricoprivano il centro della cornea. Questi dermoidi devono essere differenziati dalle altre forme di opacità corneale neonatale, come la distrofia corneale ereditaria congenita, la sclerocornea e il dermoide anulare della cornea. L'albero genealogico dell'unica famiglia identificata con i dermoidi della cornea suggerisce una trasmissione recessiva legata all'X. Un'analisi di linkage ha localizzato il gene nella regione Xq24-qtter. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Dermolisi bollosa transitoria del neonato

ORPHA79411

MIM: 131705

Vedere: Epidermolisi bollosa distrofica

Dermo-odonto-displasia

ORPHA1660

MIM: 125640

La dermo-odonto-displasia appartiene al gruppo delle displasie tipo trico-odonto-onico. È caratterizzata da cute sottile e secca, anomalie della dentizione, difetti delle unghie e trico-displasia. La gravità di questi sintomi è variabile. Finora sono stati descritti 14 casi. È probabile la trasmissione autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Dermopatia restrittiva letale

ORPHA1662

MIM: 275210

La dermopatia restrittiva letale è caratterizzata da cute che diventa fortemente tirata sulla faccia causando naso stretto e ossuto, labbra piccole, ridotta motilità articolare ed entropion. Le orecchie sono malformate con i padiglioni attaccati alla cute dello scalpo. Non sono riportate malformazioni viscerali tipiche. Si osserva ritardo di crescita intrauterina costante e grave così come contratture articolari multiple e la cute tesa e rigida è facilmente erosa con fessure a livello ascellare e del collo. La vascolarizzazione superficiale è prominente, le unghie possono essere corte o molto lunghe. Le ciglia, le sopracciglia e la lanugine sono rade o assenti. I capelli possono essere normali. Segni associati sono ipoplasia polmonare dovuta all'aumentato diametro antero-posteriore del torace, anomalie placentari e cordone ombelicale breve. Altre anomalie descritte includono denti neonatali, fontanelle slargate, atresia delle coane, schisi del palato primitiva o secondaria, fessure palpebrali strette, ipospadia, duplicazione ureterale, cifoscoliosi toracica, ipoplasia surrenale e anomalie cardiovascolari come permanenza del dotto arterioso e difetti del setto interatriale. In alcuni pazienti sono presenti aorta ascendente ampia e destrocardia. È frequente polidramnios ed il parto avviene spesso prematuramente. La sindrome è stata descritta per la prima volta nel 1983 in due bambini e ad oggi sono riportati meno di 30 casi. Le manifestazioni maggiori sono il risultato di ridotti movimenti in utero secondari ai difetti della cute. La trasmissione è autosomica recessiva. Anche se sono state identificate mutazioni in geni differenti per segni clinici certi (come LMNA e ZMPSTE24), probabilmente esiste un pathway patogenetico comune, che coinvolge difetti della struttura nucleare e della matrice che possono essere coinvolti nella dermopatia restrittiva. Istologicamente, la cute mostra ipercheratosi con ritardata maturazione dell'apparato pilosebaceo ed eccrino sudoriparo, e assenza di elastina. L'epidermide e lo strato di grasso sottocutaneo sono ispessiti; il derma è sottile con fibre collagene dense e sottili parallele all'epidermide e con un marcato aumento dei cross-link maturi, indicando un ridotto ricambio del collagene cutaneo. È stata inoltre osservata una forma globulare anomala di granuli di cheratoialina. I fibroblasti mostrano aumentata espressione di subunità alfa-1 (192968) e alpha-2 (192974) dell'integrina, responsabile del legame con il collagene. Poiché le integrine potrebbero giocare un ruolo importante nel differenziamento tissutale, si pensa che questa evidenza supporti l'ipotesi che la dermopatia restrittiva sia una patologia del differenziamento cutaneo. Le radiografie scheletriche mostrano piedi a cavallo a dondolo, clavicole sottili e

displastiche, costole nastriformi, ossa lunghe degli arti tubulari e cranio scarsamente mineralizzato. La biopsia cutanea fetale non è un mezzo affidabile per la diagnosi prenatale poiché l'analisi con microscopia elettronica o a luce di diversi campioni biotipici (prelevati durante la 20^a settimana di gestazione) non ha permesso di individuare alcuna anomalia. In molti casi non può essere riconosciuta alcuna anomalia morfologica. Dopo la nascita di un bambino affetto, la diagnosi può essere sospettata solo alla fine del primo trimestre, quando si sviluppano polidramnios e assenza di movimenti fetali. L'ecografia tridimensionale permetterà indubbiamente una diagnosi prenatale più precoce (nel secondo trimestre). Molti bambini muoiono in poche ore per distress respiratorio, ma un bambino è sopravvissuto fino al 4° mese. L'intubazione è estremamente difficile a causa dell'anchilosi dell'articolazione temporo-mandibolare. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Desminopatia ORPHA98909

MIM: 601419

Vedere: Miopatia miofibrillare

Destrocardia - bronchiectasia - sinusite

Vedere: Sindrome da cilia immobili, tipo Kartagener

Diabete giovanile con esordio nella maturità

Vedere: Sindrome MODY

Diabete insipido nefrogeno ORPHA223

MIM: 125800

Il diabete insipido nefrogeno (NDI) è caratterizzato da poliuria con polidipsia, attacchi di febbre ricorrenti, costipazione e disidratazione ipernatremica acuta dopo la nascita, che può provocare sequele neurologiche. La prevalenza è stimata in 1-2/1.000.000. La poliuria può superare i 10 litri nei bambini. La malattia è dovuta alla mancanza di risposta dei tubuli renali all'ormone antidiuretico. In molti casi, la malattia è recessiva, legata all'X, ed è dovuta alle mutazioni nel gene localizzato sul cromosoma Xq28, che codifica per il recettore V2 dell'ormone antidiuretico. Nei casi a trasmissione autosomica recessiva o dominante, il diabete insipido nefrogeno è dovuto alle mutazioni del gene AQP2 (localizzato sul cromosoma 12), che codifica per l'aquaporina-2. L'aquaporina-2 è implicata nel trasporto dell'acqua nei tubuli renali. Il trattamento con ormoni antidiuretici non è efficace nel correggere la concentrazione urinaria anomala. I pazienti dovrebbero seguire una dieta povera di sale, con un apporto limitato di potassio e di proteine, e assumere diuretici a base di tiazide, insieme all'indometacina. Questo trattamento migliora la vita dei pazienti, in particolare dei bambini. *Autore: Prof. P. Niaudet (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del diabete insipido nefrogeno

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare del diabete insipido nefrogeno (geni AQP2 e AVPR2)

CEINGE - Centro di Ricerca per l'Ingegneria Genetica, NAPOLI
Pr. IOLASCON Achille

Diagnosi molecolare del diabete insipido nefrogeno

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA
Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele,
Dr. SAVOLDI Gianfranco

Diagnosi molecolare del diabete insipido nefrogeno legato ad AVPR2 (gene AVPR2)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

FAND - Associazione Italiana Diabetici
ANIPI - Associazione Portatori Patologie Ipofisarie
ANIDI - Associazione Nazionale Italiana Diabete Insipido - ONLUS
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Diabete insipido nefrogeno - calcificazione intracranica

ORPHA3145

MIM: 221995

Vedere: Diabete insipido nefrogeno

Diabete insipido non acquisito centrale ORPHA30925

MIM: 125700

Associazioni

ANIPI - Associazione Portatori Patologie Ipofisarie
ANIDI - Associazione Nazionale Italiana Diabete Insipido - ONLUS

Diabete - ipogonadismo - sordità - ritardo mentale

Vedere: Sindrome di Woodhouse-Sakati

Diabete lipoatrofico

Vedere: Lipodistrofia congenita di Berardinelli-Seip

Diabete lipoatrofico acquisito

Vedere: Lipodistrofia generalizzata acquisita

Diabete mellito - diabete insipido - atrofia ottica - sordità

Vedere: Sindrome di Wolfram

Diabete mellito neonatale ORPHA224

MIM: 125853

Il diabete mellito neonatale è caratterizzato da iperglicemia, ritardo di crescita e, in alcuni casi, disidratazione e chetoacidosi che può arrivare fino al coma, in un bambino nei primi mesi di vita. Il diabete mellito neonatale transitorio (TNDM) e il diabete mellito neonatale permanente (PNDM) sono condizioni rare che possono verificarsi in 1/300.000-1/400.000 nati vivi. I neonati con TNDM presentano il diabete nelle prime settimane di vita ma vanno incontro a remissione dopo pochi mesi, con possibili ricadute fino allo stato di diabete permanente, di solito intorno all'adolescenza o nell'età adulta. La disfunzione pancreatica potrebbe essere mantenuta per tutta la vita, con l'inizio di una ricaduta al momento di uno stress metabolico, come la pubertà o la gravidanza. I pazienti con TNDM hanno più probabilità di avere ritardo di crescita intrauterina e meno probabilità di sviluppare chetoacidosi rispetto ai pazienti con PNDM. Nel TNDM, i pazienti sono più giovani alla diagnosi di diabete e hanno meno bisogno di insulina come trattamento iniziale. Nel PNDM, la mancata secrezione di insulina comincia nel tardo periodo fetale o all'inizio del periodo postnatale e non va incontro a remissione. Esiste una considerevole sovrapposizione fra i due gruppi, così che il TNDM non può essere distinto dal PNDM sulla base delle caratteristiche cliniche. Nella maggior parte dei casi un esordio molto precoce

del diabete mellito non sembra essere correlato all'autoimmunità. Il PNDM è associato a diverse condizioni, alcune delle quali sono state definite a livello molecolare. Infatti, sono responsabili da un terzo all'età dei casi di PNDM le mutazioni dei geni *KCNJ11* e *ABCC8*, scoperte di recente, che codificano per le subunità Kir6.2 e SUR1 del canale KATP del pancreas coinvolto nella regolazione della secrezione dell'insulina. L'analisi molecolare delle alterazioni del cromosoma 6 e dei geni *KCNJ11* e *ABCC8* forniscono uno strumento per distinguere il TNDM dal PNDM nel periodo neonatale. Inoltre queste analisi hanno conseguenze terapeutiche potenzialmente importanti in quanto possono determinare per alcuni pazienti (con mutazioni dei geni *KCNJ11* e *ABCC8*) il passaggio dalla terapia insulinica a quella con sulfaniluree. Il diabete ricorrente è comune nei pazienti con diabete mellito neonatale transitorio e, di conseguenza, il monitoraggio a lungo termine è imperativo. In mani esperte, la pompa di insulina costituisce un interessante strumento terapeutico per questa fascia di età. *Autore: Prof. M. Polak (marzo 2007)*. Tratto da *Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms*. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:12.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Diabete mellito neonatale permanente - agenesia pancreatica e cerebellare

ORPHA65288

MIM: 609069

Questa sindrome è caratterizzata da diabete mellito neonatale, associato ad agenesia pancreatica e/o cerebellare. È stata descritta in 4 pazienti, 2 sorelle e una loro cugina appartenenti a una famiglia pakistana consanguinea, e in un paziente non correlato (nato da genitori consanguinei). I pazienti presentavano anche dismorfismi facciali (viso triangolare, mento piccolo, orecchie a bassa attaccatura), contratture in flessione delle braccia e delle gambe, ipoplasia del grasso sottocutaneo e del nervo ottico. Uno dei pazienti presentava agenesia pancreatica, mentre gli altri avevano probabilmente un'ipoplasia pancreatica. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo. È causata dalle mutazioni del gene *PTF1A* (10p12.3). La diagnosi prenatale è resa possibile dalla dimostrazione dell'agenesia del cervelletto e del ritardo della crescita fetale. Tutti i pazienti sono deceduti nel periodo neonatale. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Diabete mellito neonatale permanente (PNDM)

ORPHA99885

MIM: 606176

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome MODY e del diabete mellito neonatale (geni GCK, HNF1A, HNF1B, HNF4A, NEUROD1, IPF1, Kir 6.2, Kir 2.1)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Pr. LORINI Renata

Diabete mellito neonatale transitorio (TNDM)

ORPHA99886

MIM: 601410

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome MODY e del diabete mellito neonatale (geni GCK, HNF1A, HNF1B, HNF4A, NEUROD1, IPF1, Kir 6.2, Kir 2.1)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Pr. LORINI Renata

Diagnosi molecolare del diabete mellito transitorio neonatale tipo 1

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diabete mitocondriale

Vedere: Diabete-sordità a trasmissione materna

Diabete neonatale - ipotiroidismo congenito - glaucoma congenito - fibrosi epatica - rene policistico

ORPHA79118

MIM: 610699

Si tratta di una sindrome, descritta in 2 fratelli, caratterizzata da diabete neonatale, ipotiroidismo congenito, glaucoma congenito, epatopatia che evolve verso la fibrosi, e rene policistico. Inoltre, sono stati osservati anche dismorfismi minori. Sono state descritte altre 2 famiglie che presentavano una forma incompleta della malattia. Sembra che la malattia sia causata da mutazioni nel gene *GLIS3*, che codifica per il fattore di trascrizione *GLI3*-simile. Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Diabete-sordità a trasmissione materna

ORPHA225

MIM: 520000

Il diabete-sordità a trasmissione materna (MIDD) è una malattia mitocondriale caratterizzata da diabete e sordità neurosensoriale segreganti dalla madre. La prevalenza non è nota, anche se la MIDD rappresenta lo 0,2-3% di tutti i casi di diabete. I primi sintomi possono manifestarsi ad ogni età, sebbene la malattia venga di solito diagnosticata all'inizio della vita adulta. Nella maggior parte dei casi, la sordità compare prima del diabete. La perdita dell'udito presenta una gravità variabile ed è di tipo neurosensoriale, bilaterale e progressiva, con maggiore compromissione delle frequenze alte. In molti casi, i pazienti presentano un pseudodiabete tipo 2 con un indice di massa corporea normale o basso. Nel 20% dei casi è stato osservato un pseudodiabete tipo 1, associato occasionalmente a chetoacidosi. La retinopatia diabetica è meno comune nei pazienti con MIDD rispetto a quelli affetti dalle forme classiche di diabete. In oltre l'80% dei casi, i pazienti sviluppano lesioni specifiche da distrofia maculare reticolare, che restano asintomatiche nella maggior parte dei casi. Vengono spesso interessati gli organi più attivi dal punto di vista metabolico (muscoli, miocardio, rene, e cervello) che possono esitare in mialgie, disturbi del tratto gastrointestinale, nefropatia, cardiomiopatia e sintomi neuropsichiatrici. La MIDD è dovuta nella maggior parte dei casi a una mutazione puntiforme del gene mitocondriale *MT-TL1*, che codifica per l'RNA di trasferimento mitocondriale della leucina e, in rari casi, dei geni *MT-TE* e *MT-TK*, che codificano rispettivamente per l'RNA di trasferimento mitocondriale dell'acido glutammico e della lisina. La malattia è trasmessa per via materna. La diagnosi si basa sul quadro clinico e sulla storia del paziente. La misurazione dei livelli di glucosio nel plasma a digiuno permette la diagnosi del diabete. L'esame oftalmologico rivela la distrofia maculare specifica. La diagnosi delle forme classiche di diabete 1 e 2 viene esclusa dalla presenza della sordità, da un indice di massa corporea basso, dalla distrofia maculare specifica e dall'evidenza della trasmissione materna. La presa in carico è sintomatica. Per il trattamento del diabete vengono utilizzati i farmaci antidiabetici orali e/o la terapia insulinica. Gli apparecchi acustici o gli impianti cocleari vengono raccomandati per la perdita dell'udito. La somministrazione di supplementi del coenzima Q10 è stata proposta per il trat-

tamento del difetto mitocondriale. La MIDD necessita di una presa in carico precoce, per evitare le complicazioni, in particolare la malattia renale e la sindrome MELAS (complicazioni miocardiche, encefalomiopatia mitocondriale, acidosi lattica ed episodi "stroke-like"; si veda questo termine). La prognosi della MIDD è migliore rispetto a quella della sindrome MELAS (che interessa soprattutto i bambini e di solito ha una prognosi non buona) e delle altre malattie mitocondriali associate al diabete. *Autori: Prof. P.-J. Guillausseau e Prof. P. Massin (maggio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle malattie mitocondriali

Università degli Studi di Pisa, PISA

Pr. SICILIANO Gabriele

Diagnosi molecolare del diabete mitocondriale a trasmissione materna

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diade di Carney

Vedere: Sindrome di Carney-Stratakis

Diade di Carney-Stratakis

Vedere: Sindrome di Carney-Stratakis

Diafanospondilodisostosi

ORPHA66637

MIM: 608022

La diafanospondilodisostosi è caratterizzata dalla mancata ossificazione delle vertebre e del sacro, in associazione a diverse anomalie. È stata descritta in meno di 10 pazienti appartenenti a famiglie diverse. I segni clinici comprendono il collo corto, il torace largo e corto, la riduzione del numero delle costole, il bacino stretto e alcuni difetti non costanti, come il mielomeningocele, le cisti renali con residuo nefrogeno e la palatoschisi. Alcuni pazienti sono nati da genitori consanguinei, indicando che la malattia è probabilmente trasmessa come carattere autosomico recessivo. I pazienti nascono morti o muoiono subito dopo la nascita per insufficienza respiratoria. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Diarrea congenita con malassorbimento del sodio

ORPHA103908

MIM: 270420

La diarrea congenita con malassorbimento del sodio è caratterizzata da una diarrea acquosa grave che contiene elevate concentrazioni di sodio, iposodiemia e acidosi metabolica. Sono stati descritti meno di 15 pazienti, compresi 5 neonati nati da genitori appartenenti a 2 famiglie consanguinee. La trasmissione sembra perciò autosomica recessiva e le analisi della membrana intestinale con orletto a spazzola nei pazienti affetti hanno rivelato un difetto funzionale di una delle pompe deputate allo scambio sodio-protone, localizzate sulla membrana apicale delle cellule epiteliali del piccolo intestino. Finora non sono state individuate le mutazioni dei geni che codificano per alcuni degli scambiatori sodio-protone noti (NHE1, NHE2, NHE3, e NHE5). *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Diarrea congenita dei cloruri

ORPHA53689

MIM: 214700

Laboratori

Diagnosi molecolare della diarrea congenita dei cloruri

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diarrea con vomito da deficit di trealasi

ORPHA103909

MIM: 612119

Questa sindrome è caratterizzata da diarrea e vomito secondari all'ingestione di trealosio, un disaccaride presente soprattutto nei funghi. La malattia è molto rara nella maggior parte delle popolazioni, ma l'incidenza è stata stimata in almeno 1/13 in Groenlandia. L'intolleranza isolata al trealosio è dovuta al deficit di trealasi (TREH; 11q23.3), una glicoproteina presente nelle membrane con orletto a spazzola. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Diarrea cronica da deficit di glucoamilasi

ORPHA103907

Questa sindrome è caratterizzata da diarrea cronica nel periodo neonatale o nell'infanzia associata al deficit intestinale di glucoamilasi. La prevalenza non è nota. I pazienti affetti da questa malattia possono presentare anche deficit di altre disaccaridasi (saccarasi e lattasi) e lesioni alle mucose del piccolo intestino (deficit secondario di glucoamilasi). Finora non sono state identificate mutazioni patogenetiche nel gene che codifica per la maltasi-glucoamilasi. I pazienti di solito rispondono alla dieta priva di amidi. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Diarrea intrattabile - atresia delle coane - anomalie oculari

ORPHA137622

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra diarrea infantile intrattabile e atresia delle coane. Sono stati osservati anche bassa statura, sella nasale larga e prominente, micrognazia, pieghe palmari singole, infiammazione cronica della cornea, citopenia e anomalie dei capelli. La sindrome è stata descritta in 3 bambini appartenenti alla stessa famiglia. L'assenza di deficit cognitivo e di immunodeficienza permette di distinguere la sindrome dalle altre forme di diarrea intrattabile dell'infanzia. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Diarrea intrattabile congenita familiare associata ad anomalie epiteliali o dell'epitelio

Vedere: Displasia epiteliale intestinale

Diarrea intrattabile dell'infanzia

ORPHA73014

La diarrea intrattabile dell'infanzia (IDI) comprende un gruppo eterogeneo di patologie a varia eziologia. Una classificazione provvisoria, basata sull'atrofia dei villi e su criteri immunostochimici, distingue due diversi sottogruppi di IDI. 1) Le forme immunomediate: caratterizzate da infiltrazione della

lamina propria da parte di cellule mononucleate, considerate associate alla attivazione delle cellule T. Dopo l'identificazione delle basi genetiche dell'enteropatia autoimmune e della sua fisiopatologia e della presentazione clinica, sono stati distinti tre sottotipi: la forma classica, identica alla cosiddetta sindrome immunodisregolazione-poliendocrinopatia-enteropatia legata all'X (IPEX) (enteropatia autoimmune tipo 1); l'enteropatia autoimmune tipo 2 (senza segni extra-intestinali); l'enteropatia autoimmune tipo 3 (nelle bambine). 2) Il secondo quadro istologico comprende la diarrea intrattabile grave a esordio precoce, con atrofia dei villi e minima o assente infiltrazione della lamina propria, ma con anomalie istologiche specifiche a carico dell'epitelio. La malattia delle inclusioni microvillari (MVID) e la displasia dell'epitelio intestinale (IED), nota anche come enteropatia "a ciuffi", sono enteropatie congenite che si manifestano con atrofia dei villi, che si ritengono associate ad anomalie degli enterociti. Un'altra forma di IDI, che deve essere differenziata dagli altri due gruppi, è la cosiddetta "diarrea fenotipica" o "diarrea sindromica". Questa forma di IDI si presenta con diarrea grave a esordio precoce, resistente al digiuno, atrofia dei villi non specifica, e segni extraintestinali molto caratteristici (dismorfismi e anomalie dei peli). Dal punto di vista clinico, l'IDI può essere diagnosticata facilmente in base all'esordio dei sintomi, alla presentazione clinica e ai difetti associati. L'analisi istopatologica conferma l'ipotesi diagnostica. I bambini con IDI sono dipendenti dall'alimentazione parenterale per mesi o anni e, nella maggior parte dei casi, per tutta la vita, a causa dell'insufficienza intestinale persistente, associata a un alto tasso di perdite dal tubo digerente. Dato che la nutrizione parenterale a lungo termine comporta complicazioni e compromette la qualità di vita dei pazienti, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi, come il trapianto intestinale. *Autore: Prof. O. Goulet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Diarrea sindromica

ORPHA84064

MIM: 222470

La diarrea sindromica (DS), nota anche come diarrea fenotipica (DF) o sindrome trico-epato-enterica (THE), è un'enteropatia congenita a esordio precoce, caratterizzata da diarrea grave che rende necessaria la nutrizione parenterale (NP). Finora non sono disponibili dati epidemiologici. La prevalenza stimata è circa 1/300.000-400.000 nati vivi nell'Europa occidentale. La DS non sembra avere una particolare predilezione etnica. I neonati sono piccoli in rapporto all'età gestazionale e presentano dismorfismi facciali che comprendono fronte e guance prominenti, radice del naso larga e ipertelorismo. I capelli sono lanosi, scarsamente pigmentati e cadono facilmente. La diarrea grave e persistente si presenta nei primi 6 mesi di vita (spesso prima o durante il primo mese di vita) e si associa a grave malassorbimento che è responsabile di malnutrizione proteico-energetica di una certa entità e si associa a ritardo della crescita. Circa la metà dei pazienti ha un'epatopatia con fibrosi o cirrosi diffusa. Sebbene sia stato riportato un deficit immunitario funzionale delle cellule T con produzione anomala di anticorpi, al momento non esiste un profilo biochimico specifico. Le analisi microscopiche dei capelli mostrano un loro attecchimento (pili torti), aniso- e poichilotricosi e tricorressi nodosa. Le analisi istopatologiche delle biopsie del piccolo intestino mostrano atrofia non specifica dei villi, in assenza o con una bassa infiltrazione delle cellule mononucleate nella lamina propria e anomalie istologiche non specifiche che interessano l'epitelio. L'eziologia non è nota. L'associazione frequente della malattia con la consanguineità dei genitori e/o la ricorrenza della malattia tra i fratelli suggeriscono un'origine genetica e una trasmissione autosomica recessiva. La presa in carico precoce consiste in una NP totale. Alcuni neonati mostrano un fenotipo più attenuato con

una dipendenza parziale dalla NP oppure necessitano solo di un'alimentazione enterale. La prognosi non è buona, anche se con il passare degli anni un numero crescente di pazienti riesce a sopravvivere e circa la metà di essi riesce gradualmente a rendersi autonoma dalla NP durante l'adolescenza, anche se persiste il ritardo della crescita e la statura finale è bassa. *Autori: Dott. O. Goulet, Dott. C. Vinson, Dott. B. Roquelaure, Dott. N. Brousse, Dott. C. Bodemer, Dott. J.P. Cezard (febbraio 2008)*, Tratto da Syndromic (phenotypic) diarrhea in early infancy. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:6.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Difetti congeniti della glicosilazione

Vedere: Sindrome CDG

Difetto completo del setto atrioventricolare

Vedere: Canale atrioventricolare completo

Difetto congenito della sintesi degli acidi biliari, tipo 1

ORPHA79301

MIM: 607765

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Difetto congenito della sintesi degli acidi biliari, tipo 2

ORPHA79303

MIM: 235555

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Difetto congenito della sintesi degli acidi biliari, tipo 3

ORPHA79302

MIM: 603711

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Difetto congenito della sintesi degli acidi biliari, tipo 4

ORPHA79095

MIM: 214950

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Difetto di captazione della carnitina

ORPHA158

MIM: 212140

Esistono numerose cause acquisite e transitorie di riduzione, anche notevole, dei livelli della carnitina plasmatica. Il difetto di captazione della carnitina ereditario è raro ed è dovuto a un difetto del trasporto della carnitina. Si tratta di una malattia autosomica recessiva. Dal punto di vista clinico, la malattia insorge solo eccezionalmente nel periodo neonatale, con coma o morte improvvisa. Il primo sintomo, nella maggioranza dei casi, è una miocardiopatia ipocinetica dilatativa, generalmente molto progressiva, associata a debolezza muscolare, talvolta grave, che causa miopatia prossimale con amiotrofia. Durante il digiuno, o in concomitanza di infezioni o di stress catabolico, compaiono coma ipoclicemico ipocetotico e sintomi epatici acuti, tipo sindrome di Reye. La diagnosi viene sospettata in presenza di una importante diminuzione della carnitina plasmatica totale e libera, che si avvicina al valore zero e che contrasta con il mantenimento dell'escrezione urinaria di carnitina. La cromatografia degli acidi organici non mostra alcun derivato caratteristico. La diagnosi è confermata dallo studio dell'ossidazione degli acidi grassi e della captazione della carnitina marcata su linfociti o su fibroblasti in coltura. La terapia, notevolmente efficace, consiste nella somministrazione per tutta la vita di dosi farmacologiche di carnitina (da 100 a 200 mg/kg/die in tre-quattro volte). Nell'arco di un anno o meno la miocardiopatia regredisce senza sequele. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del difetto di captazione della carnitina

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica del difetto di captazione di carnitina (gene SLC22A5)

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica dei difetti della beta-ossidazione (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica del difetto di captazione della carnitina

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI

Elisabetta

Diagnosi biochimica del difetto di captazione della carnitina

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI

Ermelinda

Diagnosi biochimica del difetto di captazione della carnitina

Venetian Institute of Molecular Medicine, PADOVA

Dr. FANIN Marina

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Difetto di lateralizzazione

Vedere: Eterotassia

Difetto ereditario della dentina

ORPHA167759

Le malattie ereditarie della dentina, la dentinogenesi imperfetta (DGI; si veda questo termine) e la displasia della dentina (DD; si veda questo termine) sono caratterizzate da una anomalia strutturale della dentina, che colpisce la dentizione primaria oppure sia quella primaria che quella permanente. La DGI ha un'incidenza di 1/6.000-1/8.000 nati, mentre l'incidenza della DD tipo 1 è di 1/100.000. A livello clinico, i denti perdono la loro colorazione. A livello radiografico, sono presenti anomalie della loro struttura, compreso l'aspetto globoso della corona e l'ipoplasia della cavità della polpa. Il difetto di mineralizzazione causa una lesione dello smalto che riveste la dentina già indebolita e ne favorisce l'usura. Si conoscono tre sottotipi di DGI e due sottotipi di DD, ma questa suddivisione potrà cambiare in rapporto ai nuovi progressi delle indagini molecolari. Sia la DGI che la DD si trasmettono come caratteri autosomici dominanti. La DGI tipo 1 viene ereditata con l'osteogenesi imperfetta ed è dovuta a una mutazione dei geni COL1A1 e COL1A2, che codificano il collagene tipo I. Tutte le altre forme di DGI e di DD, ad eccezione della DD tipo 1, sembrano causate da mutazioni del gene che codifica la sialofosoproteina della dentina (DSPP). La diagnosi si basa sull'anamnesi familiare, sull'albero genealogico e sull'esame clinico accurato, ma in futuro, una volta definite meglio le basi molecolari, potrà essere utile anche la diagnosi genetica. Le diagnosi differenziali si pongono con le forme ipocalcifiche dell'amelogenesi imperfetta, la porfiria eritropoietica congenita, le malattie associate alla caduta precoce dei denti (sindrome di Kostmann, neutropenia ciclica, sindrome di Chediak-Higashi, istiocitosi X, sindrome di Papillon-Lefèvre), la discolorazione dei denti permanenti da tetraciclina, il rachitismo dipendente e quello resistente alla vitamina D (si vedano questi termini). La terapia si basa sulla prevenzione delle infezioni e sul trattamento del dolore, sul miglioramento dell'aspetto dei denti e sulla protezione dei denti posteriori dall'usura. La terapia iniziata nell'infanzia deve di solito essere continuata anche nell'età adulta. A seconda dell'età e del quadro clinico del pa-

ziente, può rendersi necessario l'impiego di varie opzioni, come l'uso di corone, dentiere e impianti. Iniziando la terapia nei primi anni di vita e seguendo le raccomandazioni fornite si possono ottenere buoni risultati estetici e funzionali. *Autori: Dott. M.J. Barron, Dott. S.T. McDonnell, Dott. I. MacKie e Dott. M.J. Dixon (novembre 2008). *Tratto da Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:31.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Difetto familiare della conduzione cardiaca

ORPHA871

MIM: 113900

I difetti familiari della conduzione cardiaca appartengono al gruppo delle aritmie ereditarie e possono essere classificati nell'ambito delle "malattie familiari che coinvolgono la propagazione dell'impulso e la conduzione cardiaca". I pazienti possono essere asintomatici oppure presentare palpitazioni, o anche, occasionalmente, sintomi da squilibri emodinamici, capogiri, sincope, collasso cardiaco, morte cardiaca improvvisa. I pazienti spesso si rendono conto dell'inizio e della fine degli episodi di tachiaritmia intermittente. Le analisi genetiche su famiglie con disturbi ereditari del ritmo cardiaco hanno stabilito le basi molecolari delle malattie con alterazioni del ritmo. Sono state descritte sia forme a trasmissione autosomica dominante che recessiva. Più recentemente sono state descritte mutazioni nei geni CSX/NKX2-5 (omeobox specifico del cuore), LMNA A/C (lamina), SNC5A (canale del sodio voltaggio-dipendente, tipo V, subunità alfa), PRKAG2 (proteina chinasi, attivata dall'AMP, non catalitica, gamma-2), che hanno ampliato la famiglia dei geni implicati nei difetti della conduzione cardiaca. L'eziologia non è stata ancora chiarita. La maggior parte dei disturbi elettrocardiografici è dovuta a difetti di sviluppo, alterazioni anatomiche, instabilità elettrica cardiaca, anomalie del sistema autonomo di regolazione della conduzione cardiaca o infiltrazione diretta di sostanze nel sistema di conduzione atrioventricolare. La frequenza può variare tra 6 per 100.000.000 nel blocco atrioventricolare di secondo grado, 4,1 per milione nel blocco incompleto interventricolare e 6,3 per milione nel blocco atrioventricolare di primo grado. La diagnosi è suggerita dai sintomi caratteristici. L'elettrocardiogramma standard a 12 derivazioni (ECG) e il monitoraggio con ECG in ambulatorio per 24 ore confermano la diagnosi. Il trattamento si basa sui farmaci antiaritmici, la cardioversione farmacologica e/o elettrica, nel caso di episodi di tachiaritmia, e sull'impianto di pacemaker nel caso di episodi di bradiaritmici. *Autore: Dott. L. Politano (maggio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del difetto familiare di conduzione cardiaca (gene SCN5A)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Difetto familiare delle piastrine associato a malignità mieloide

Vedere: Sindrome piastrinica familiare

Difetto interatriale con difetto di conduzione

ORPHA1479

MIM: 108900

Il blocco atrioventricolare è il primo sintomo di questa cardiopatia in un quarto delle persone affette. Dopo la mappatura di questa cardiopatia congenita familiare sul cromosoma 5q35, sono state identificate mutazioni nel gene NKX2.5, precedentemente mappato in questo locus. Successivamente

NKHX2.5 è stato analizzato come gene candidato negli affetti e nei probandi con diversi fenotipi cardiaci. Attualmente sono state identificate 15 mutazioni in eterozigosi. I possibili fenotipi comprendono il blocco atrioventricolare in nove decimi dei casi, i difetti del setto atriale in tre quarti, i difetti interventricolari in quasi un terzo, compresa la tetralogia di Fallot. L'anomalia di Ebstein e altre anomalie della valvola tricuspidale sono state osservate in un quinto dei casi. Le famiglie affette presentano le caratteristiche della trasmissione autosomica dominante. Alcuni autori hanno suggerito che l'allungamento dell'intervallo Pr. possa rappresentare un sintomo isolato di questa malattia genetica. Circa 10 anni fa è stato dimostrato in *Drosophila* che il gene tinman è necessario per la formazione del vaso dorsale nel cosiddetto "cuore" del moscerino. Nel topo, l'omologo di tinman, NKX2.5 è espresso dai precursori cardiomiogenici precoci e dai cardiomiociti in tutto il cuore. L'inattivazione del gene permette la formazione del tubo cardiaco, ma la morte sopraggiunge nello stadio embrionale. In base a questi studi, non era stato possibile prevedere che la mutazione del gene NKX2.5 in eterozigosi consentisse la sopravvivenza in associazione con le cardiopatie congenite. *Autore: Dr. W. Benson (agosto 2002)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Difetto longitudinale congenito della tibia

Vedere: Emimelia tibiale

Difetto longitudinale congenito del perone

Vedere: Emimelia fibulare

Diidropirimidinuria

ORPHA38874

MIM: 222748

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di diidropirimidina e diidropirimidina deidrogenasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dei difetti del metabolismo delle pirimidine (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica della diidropirimidinuria

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica della diidropirimidinuria

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della diidropirimidinuria

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi molecolare della diidropirimidinuria (gene DHP)

Laboratorio Research and Innovation S.p.A., PADOVA
Dr. LEON Alberta

Diagnosi biochimica della diidropirimidinuria (dosaggio pirimidine)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Dilatazione aortica - ipermobilità articolare - tortuosità delle arterie

ORPHA88636

Questa sindrome è caratterizzata dalla predisposizione alla dilatazione dell'aorta e da ipermobilità articolare. Sono stati descritti 22 casi. Altri segni comuni sono l'artralgia, l'emicrania, la tendenza all'affaticamento, la cute traslucida con strie e

le vene varicose. La sindrome è dovuta alla mutazione R460H del recettore 2 del fattore di crescita trasformante beta, codificato dal gene TGFBR2. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Dimelia peroneale - diplopodia

ORPHA1757

La dimelia peroneale associata ad agenesia completa della tibia e polidattilia a specchio o alla duplicazione del piede è un difetto raro dello sviluppo, descritto in almeno 11 casi. Può essere isolato o associato a dimelia dell'ulna, anomalie facciali e teratoma sacrococcigeo. L'eziologia non è nota, ma è stata ipotizzata l'azione di un fattore teratogeno, che interviene nel momento in cui lo sviluppo raggiunge la sede del futuro ginocchio. Inoltre, è stato ipotizzato che abbia un ruolo centrale nel difetto il precursore mesenchimale, dal quale origina lo scheletro condro-osseo. Il trattamento è chirurgico e sono necessarie protesi per migliorare la qualità della vita dei bambini affetti. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE – Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti – ONLUS

Displasia di Kniest

ORPHA485

MIM: 156550

La displasia di Kniest è una collagenopatia grave tipo 2, caratterizzata da busto e arti corti, articolazioni prominenti e ipoplasi mediofaciale (viso tondo con radice del naso piatta). La prevalenza non è nota. La malattia è già evidente alla nascita. Sono comuni la palatoschisi (occasionalmente associata alla sindrome di Pierre Robin; si veda questo termine), la cifoscoliosi, l'osteoartrite precoce, la miopia grave e la sordità. La statura varia, ma spesso è gravemente compromessa. L'intelligenza è di solito normale. La malattia viene trasmessa come carattere autosomico dominante ed è causata dalle mutazioni del gene COL2A1 (12q13.11-q13.2), che codifica per il collagene tipo 2. La diagnosi si basa sui segni radiologici, che comprendono epifisi grandi e deformate, assenza della testa del femore, ingrandimento della metafisi prossimale del femore, platispondilia e altri difetti vertebrali. L'esame istologico della cartilagine rivela la presenza di inclusioni intracitoplasmatiche nei condrociti e una matrice altamente vacuolizzata. Le principali diagnosi differenziali si pongono con le diverse forme di displasia spondilo-epifisaria e di displasia metatropica (si vedano questi termini). Nei pazienti giovani, i segni clinici e radiologici si sovrappongono a quelli dell'OSMED (si veda questo termine), nella quale manca la miopia. Molti casi sono dovuti alle mutazioni eterozigoti de novo di COL1A2; i genitori affetti devono essere informati del rischio di ricorrenza del 50%. È possibile la diagnosi prenatale molecolare nelle famiglie nelle quali è stata identificata in precedenza la mutazione patogenetica. Nel secondo trimestre di gravidanza può essere individuata la micromelia e la scansione TC fetale costituisce uno strumento utile ai fini diagnostici. La presa in carico è esclusivamente sintomatologica. La prognosi dipende dalla gravità delle malformazioni articolari e delle anomalie vertebrali. *Autore: Prof. M. Le Merrer (settembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della displasia di Kniest (gene COL2A1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Associazioni

Fedra ONLUS

Diplegia congenita facciale

Vedere: Sindrome di Moebius

Diplegia facio-faringo-glossomasticatoria

Vedere: Sindrome di Foix-Chavany-Marie

DIS

Vedere: Sindrome sordità - infertilità

Disautonomia familiare

ORPHA1764

MIM: 223900

La disautonomia familiare (DF) è una malattia ereditaria caratterizzata da una disfunzione sensitiva e da un grave deficit dell'attività del sistema nervoso autonomo, che evolve verso una disfunzione multisistemica. La DF è limitata quasi esclusivamente alle persone di origine Ebraica che provengono dall'Europa occidentale, con un'incidenza di 1/3.600 nati vivi. Sono interessati entrambi i sessi. La malattia si presenta alla nascita ed è progressiva. I sintomi iniziali (dalla nascita ai 3 anni) comprendono problemi della deglutizione, la polmonite da aspirazione, l'ipotonia, l'instabilità legata alla temperatura e il ritardo dello sviluppo. Alla nascita non sono presenti dismorfismi evidenti, anche se può svilupparsi successivamente una facies caratteristica. Sono comuni la grave cifoscoliosi e la bassa statura. L'assenza di lacrime, con lacrimazione emotiva, è uno dei segni cardinali della malattia, anche se il segno potrebbe non essere immediatamente riconoscibile (dato che la mancanza di lacrimazione è normale fino a circa 7 mesi di vita). Di conseguenza, i sintomi più precoci della disfunzione del sistema autonomo sono di solito i problemi alimentari, secondari ad una alterazione della motilità gastrointestinale (incoordinazione orofaringea, anomala peristalsi esofagea, svuotamento gastrico irregolare, reflusso gastroesofageo e attacchi ripetuti di vomito definiti "crisi disautonomiche"). Sono comuni le pneumopatie croniche (secondarie alle aspirazioni ripetute), la malattia polmonare restrittiva (da scoliosi), la debolezza muscolare e la disfunzione dei chemiorecettori (che comporta una risposta attenuata all'ipossitemia). È comune l'ipotensione ortostatica, in assenza di tachicardia compensatoria. I pazienti possono presentare anche ipertensione episodica in risposta allo stress emotivo o ai dolori viscerali. Le alterazioni negative della personalità variano dall'irritabilità all'eccitazione generale. Il 40% dei pazienti presenta crisi cicliche dopo il risveglio con frequenza variabile: giornaliera, settimanale o mensile. La sensibilità al calore e al dolore è diminuita ma non assente. La percezione della vibrazione è normale. In quasi tutti i pazienti, i riflessi tendinei profondi sono diminuiti. Sono segni caratteristici della DF l'assenza di distensione degli assoni (dopo somministrazione di istamina intradermica) e di papille fungiformi sulla lingua. La malattia viene trasmessa come carattere autosomico recessivo. Il gene di DF (IKBKAP) è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 9 (9q31). La diagnosi si basa sul riconoscimento clinico della disfunzione sensitiva e autonoma. I criteri "cardinali" sono l'alacrimia, l'assenza di papille fungiformi, la diminuzione dei riflessi rotulei e le anomalie del test all'istamina. L'analisi molecolare del DNA permette di ottenere una diagnosi definitiva. La diagnosi differenziale si pone con le altre neuropatie ereditarie del sistema autonomo e sensitive. La presa in carico deve essere adattata a ciascun paziente, in quanto l'espressione clinica varia considerevolmente. È di tipo sintomatico e mira principalmente al trattamento dell'alacrimia, della disfunzione gastrointestinale, della disfunzione respiratoria e della labilità della pressione sanguigna. *Autori: Dott. F.B. Axelrod e Dott. G. Gold-von Simson (novembre 2007)*. Tratto da Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:39.

Laboratori

Diagnosi molecolare della disautonomia familiare

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Disautonomia pura

Vedere: Insufficienza pura del sistema autonomo

Discheratosi congenita

ORPHA1775

MIM: 127550

La discheratosi congenita (DC) è una rara malattia multi-sistemica, con una prevalenza stimata in 1/1.000.000. La DC è caratterizzata da una triade di sintomi mucocutanei, che comprende anomalie della pigmentazione cutanea, distrofia ungueale e leucoplachia delle mucose. Possono essere presenti anche altre anomalie. L'insufficienza del midollo osseo è la causa principale di morte precoce, unitamente alla predisposizione alle lesioni tumorali e alle complicazioni polmonari ad esito fatale. La DC presenta una notevole eterogeneità clinica e genetica. Sono note forme recessive, legate all'X, forme autosomiche dominanti e forme autosomiche recessive. I geni DKC1 e TERC, che sono mutati in due sottotipi di DC, codificano per componenti del complesso delle telomerasi; per questo, si ritiene che la DC sia soprattutto causata da un difetto delle telomerasi. L'identificazione di mutazioni di DKC1 in pazienti con sindrome di Hoyeraaal-Hreidarsson (HH) e di mutazioni di TERC, in alcuni pazienti con anemia aplastica (AA) e mielodisplasia (MDS), hanno ampliato il numero dei pazienti che possono essere inquadrati nella DC. Dal punto di vista clinico, l'associazione tra DC, AA e il deficit di telomerasi suggerisce che i trattamenti rivolti alla correzione dell'attività della telomerasi possono portare beneficio ai pazienti con DC/AA, che non rispondono alla terapia convenzionale. Attualmente il trapianto di cellule staminali emopoietiche, che utilizza protocolli a bassa intensità, rappresenta l'unica opzione per il trattamento dei pazienti con DC che sviluppano insufficienza del midollo osseo. *Autore: Dott. I. Dokal (ottobre 2004)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Discinesia ciliare primitiva

ORPHA244

MIM: 215518

La discinesia ciliare primitiva (DCP) è una malattia respiratoria rara caratterizzata da broncorrea cronica con bronchiectasia e sinusite cronica. La DCP è, per frequenza, la seconda malattia congenita dell'apparato respiratorio dopo la fibrosi cistica. La prevalenza della DCP è stimata in 1/20.000. I segni clinici possono essere presenti alla nascita in associazione con una sindrome da insufficienza respiratoria. Durante l'infanzia, la malattia si presenta con tosse e broncorrea cronica, rinite cronica associata a poliposi nasale, agenesia del seno frontale e otite ricorrente. L'associazione con il situs inversus è presente in quasi il 50% dei casi e corrisponde alla sindrome di Kartagener (SK; si veda questo termine). Possono essere presenti cardiopatie, compreso il difetto del setto atriale o la trasposizione dei grossi vasi (si vedano questi termini). I difetti ciliari provocano un'alterazione del trasporto mucociliare nell'apparato respiratorio. Questi difetti possono colpire anche i flagelli degli spermatozoi, rendendo i maschi sterili. Sono state descritte diverse anomalie strutturali come il deficit del braccio della dineina, il deficit del raggio radiale o la trasposizione dei microtubuli periferici. La DCP è una malattia a trasmissione recessiva. La malattia è dovuta alle mutazioni dei geni DNAH5 (28% dei pazienti), DNAI1 (2-10% dei pazienti), TXNDC3, DNAH11 e DNAI2 (identificati più raramente), geni che codificano per le componenti del braccio esterno della dineina (ODA), che generano il movimento dei flagelli e delle ciglia. Le mutazioni dei geni DNAI1 o DNAH5 causano circa un terzo dei casi di DCP/SK. Recentemente sono stati associati alla DCP altri geni: C14orf104, OFD1, RSPH9, e RSPH4A. Una forma rara di DCP associata alla retinite pigmentosa è dovuta a una mutazione del gene RPGR. Sono state descritte alcune famiglie nelle quali la trasmissione della DCP è autosomica dominante, anche se non sono stati iden-

tificati i geni coinvolti. La sterilità è uno dei segni diagnostici più suggestivi nei maschi. Il test da inalazione di saccarina può fornire informazioni utili, anche se non è adatto ai bambini piccoli, in quanto il paziente deve rimanere fermo durante il test. Di conseguenza, per facilitare la diagnosi è di solito necessaria la biopsia o il "brushing" della mucosa ciliare, che dovrebbe essere effettuata presso centri specializzati. La biopsia consente di valutare la funzione ciliare attraverso le misurazioni della frequenza del battito ciliare e di analizzare la struttura ciliare al microscopio elettronico. È possibile la registrazione del battito ciliare con una videocamera digitale ad alta velocità in slow motion. È probabile che in futuro diventerà un test di riferimento. La diagnosi differenziale si pone con la fibrosi cistica (si veda questo termine) e l'immunodeficienza. La presa in carico è sintomatica. Le vaccinazioni regolari e i trattamenti antibiotici precoci, associati alla fisioterapia respiratoria, in caso di infezioni polmonari, aiutano a limitare lo sviluppo della bronchiectasia. È necessaria una fisioterapia polmonare giornaliera per i pazienti affetti da bronchiectasia, anche durante i periodi di remissione. Nei pazienti affetti da insufficienza respiratoria allo stadio finale, deve essere proposto il trapianto polmonare. La chirurgia si rende a volte necessaria per la correzione delle cardiopatie. La prognosi della malattia dipende dalla ricorrenza delle infezioni polmonari, dato che molto spesso esitano in bronchiectasie associate a insufficienza respiratoria cronica. *Autore: Dott. P. Bouvagnet (aprile 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della discinesia ciliare primaria (geni DNAI1, DNAH5, DNAH11, DNAI2, KTU)

ULSS12 Veneziana, VENEZIA

Dr. BARTOLONI Lucia

Diagnosi molecolare della discinesia ciliare primaria (geni DNAI1, DNAH5, DNAH11, TXNDC3 e TEKTIN-2)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA

Dr. FERLINI Alberto, Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia,

Dr. ZUCCARELLO Daniela

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Discinesia ciliare primitiva, tipo Kartagener

Vedere: Sindrome da ciglia immobili, tipo Kartagener

Discinesia parossistica non chinesigenica (PNKD)

ORPHA98810

MIM: 118800

Laboratori

Diagnosi molecolare della discinesia coreatetotica (gene MR-1)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della discinesia parossistica non chinesigenica (gene PNKD)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA

Dr. CEREDA Cristina, Dr. GRIECO Gaetano

Discondrosteosi di Léri-Weill

ORPHA240

MIM: 127300

La discondrosteosi di Léri-Weill (DLW) è una displasia scheletrica caratterizzata da statura sproporzionatamente bassa e da una caratteristica deformità del polso, tipo Madelung (si veda questo termine). La prevalenza della DLW non è nota. La bassa statura è presente alla nascita e si manifesta con un accorciamento mesomelic degli arti (accorciamento dei segmenti mediani degli avbracci e della parte inferiore del-

le gambe). La deformità di Madelung può essere identificata solo durante la pubertà. La deformità del polso è bilaterale ed è caratterizzata dall'accorciamento e dall'incurvamento del radio e dell'ulna, che causano la dislocazione dorsale dell'ulna e la limitazione della mobilità del polso e del gomito. L'espressione della DLW è variabile, anche se il quadro clinico è di solito più grave nelle femmine. I maschi mostrano un habitus atletico da ipertrofia muscolare, in assenza di una malattia muscolare. L'intelligenza è normale. In circa il 70% dei casi, la DLW è dovuta all'aploinsufficienza del gene SHOX (short stature homeobox), mappato sulla regione pseudoautosomica 1 (PAR1) dei cromosomi sessuali (Xp22.33 e Yp11.32). L'aploinsufficienza è dovuta alle mutazioni e alle delezioni eterozigoti di SHOX, o dove si localizzano gli elementi enhancer di SHOX a valle di PAR1. Il difetto molecolare non è stato chiarito nel 30% dei casi di DLW. La DLW associata a SHOX fa parte di uno spettro di malattie (che varia dalla forma più grave, la displasia mesomelica di Langer (DML), alle forme meno gravi, come la DLW, la deformità isolata di Madelung e la bassa statura idiopatica; si vedano questi termini), tutte associate alle anomalie di SHOX/PAR1. La prevalenza delle mutazioni SHOX/PAR1 è stimata in 1/1.000. La diagnosi di DLW si basa sul quadro clinico e sui segni radiologici e può essere confermata dalle analisi molecolari (mediante marker microsatelliti, FISH o, preferibilmente, MLPA per le delezioni in PAR1, HRM, DHPLC e/o sequenziamento del DNA per le mutazioni puntiformi, le piccole delezioni e le inserzioni di SHOX). Le diagnosi differenziali si pongono con le altre patologie da aploinsufficienza di SHOX e con le patologie correlate, come la sindrome di Turner e la monosomia Xp distale (si vedano questi termini). La DLW viene trasmessa come carattere pseudoautosomico dominante e i figli di un paziente affetto hanno il 50% di possibilità di ereditare la mutazione. Se i genitori sono affetti da DLW, i discendenti hanno il 50% di possibilità di contrarre la DLW, il 25% di contrarre la DML e il 25% di non contrarre nessuna delle due malattie. È possibile la diagnosi prenatale, ma non è molto utilizzata. La presa in carico comprende il monitoraggio regolare, che prevede le valutazioni biannuali dell'altezza e le radiografie annuali del polso. Il trattamento può prevedere la somministrazione dell'ormone della crescita umano ricombinante (rhGH), per migliorare l'altezza finale nell'età adulta; oppure l'uso concorrente di rhGH e dell'agonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (GnRH_a), per prevenire il rallentamento dello scatto della crescita puberale secondario alla presenza degli estrogeni. I test molecolari per i familiari a rischio permettono di avviare precocemente la terapia con rhGH, che è in grado di migliorare la crescita. L'uso di stecche, supporti e apparecchi ergonomici può ridurre il disagio al polso. In alcuni casi, nella fase intermedia e finale dell'infanzia, è necessario l'intervento chirurgico (istolisi mirata a ridurre l'aspetto ulnare del radio distale e escissione del legamento di Vickers) per ridurre il dolore ed ripristinare la funzionalità del polso. *Autore: Dott. K. Heath (maggio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Léri-Weill

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI
Pr. CALABRESE Giuseppe, Pr. PALKA Giandomenico

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Léri-Weill

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi molecolare della sindrome di Léri-Weill (gene SHOX)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA
Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Diagnosi molecolare della discondrosteosi di Léri-Weill (gene SHOX)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA
Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Diagnosi di citogenetica molecolare della discondrosteosi di Léri-Weill (gene SHOX)

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome di Léri-Weill (gene SHOX)

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI
Pr. PALKA Giandomenico, Pr. STUPPIA Liborio

Diagnosi molecolare del morbo di Madelung (gene SHOX)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA
Dr. PEDRINI Elena, Dr. SANGIORGI Luca

Diagnosi di citogenetica molecolare della discondrosteosi di Léri-Weill

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare delle sindromi collegate al gene SHOX

Ospedali Riuniti "Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi", ANCONA
Dr. DISCEPOLI Giancarlo

Diagnosi molecolare della discondrosteosi di Léri-Weill (gene SHOX)

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)
Dr. CAPONE Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome di Léri-Weill (gene SHOX)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Discondrosteosi - nefrite

ORPHA1765

MIM: 127350

La discondrosteosi - nefrite è caratterizzata dall'associazione tra la bassa statura secondaria all'accorciamento mesomelico degli arti, la deformità di Madelung (si veda questo termine) e la nefrite ereditaria. È stata originariamente descritta in soggetti maschi e femmine appartenenti a una estesa famiglia di quattro generazioni. È stato osservato che le femmine erano maggiormente colpite rispetto ai maschi (rapporto femmina/maschio, 4:1). I difetti scheletrici erano molto simili a quelli osservati per la discondrosteosi di Léri-Weill (si veda questo termine). La trasmissione era autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Discordanza ventricolo-arteriosa con concordanza atrioventricolare

Vedere: Trasposizione congenita delle grandi arterie non corretta

Discordanza ventricolo-arteriosa isolata

Vedere: Trasposizione congenita delle grandi arterie non corretta

Discromatosi simmetrica delle estremità

Vedere: Acropigmentazione di Dohi

Disfagia sideropenica

Vedere: Sindrome di Plummer-Vinson

Disfibrinogenemia familiare

ORPHA98881

MIM: 202400

Vedere: Deficit congenito di fibrinogeno

Disgenesia acro-toraco-vertebrale

Vedere: Displasia acro-toraco-vertebrale

Disgenesia caudale familiare

ORPHA1768

MIM: 600145

La disgenesia caudale familiare è un'entità clinica che può evidenziarsi con una serie di anomalie variabili del polo caudale. È stata descritta una famiglia che ha suggerito l'esistenza di un gene dominante a penetranza ridotta ed espressività variabile. Erano affetti 4 fratelli: il caso 1 mostrava una anomalia vascolarizzazione del cordone ombelicale, con una singola arteria ombelicale vicino all'inserzione placentare; i casi 2 e 3 mostravano sirenomelia completa, associata in un soggetto a cardiopatia complessa; il caso 4 presentava ano imperforato e cordone ombelicale lungo. Una sorellastra del padre aveva ano imperforato, fistola rettovaginale e anomalie genitourinarie. La disgenesia caudale può essere correlata alla triade di Currarino, che talvolta è dovuta a una mutazione dominante e comprende anomalie del polo caudale, ma mai sirenomelia, mentre nessuno dei pazienti descritti con disgenesia caudale presentava stenosi del midollo o lipoma lombosacrale, segni clinici cardinali della triade di Currarino. * Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (giugno 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disgenesia cerebrale - neuropatia - ittiosi - cheratoderma palmoplantare

Vedere: Sindrome CEDNIK

Disgenesia dei tubuli renali

ORPHA3033

MIM: 267430

Laboratori

Diagnosi molecolare della disgenesia dei tubuli renali (gene ACE)

BIOAESIS, JESI (AN)

Dr. BIANCHI Daniela, Dr. SIMONETTI Emanuela, Dr. TROZZI Caterina

Disgenesia gonadica 46,XX

ORPHA243

MIM: 233300

La disgenesia gonadica 46,XX è un difetto ovarico primitivo che causa un'insufficienza ovarica precoce (POI; si veda questo termine) in femmine 46,XXX altrimenti normali, dovuta al mancato sviluppo delle gonadi o alla resistenza alla stimolazione dell'ormone ipofisario. La prevalenza non è nota, anche se si pensa che sia inferiore a 1/10.000. Le pazienti nascono femmine, senza ambiguità sessuale. Tuttavia, i soggetti affetti presentano durante l'adolescenza o la prima età adulta un ritardo o un'assenza della pubertà che esita in un'amenorrea primitiva e a volte secondaria. I genitali interni ed esterni sono normali. Di rado la malattia si associa ai seguenti segni: sordità con o senza atassia (sindrome di Perrault; si veda questo termine), sindromi rare con nanismo, microcefalia e aracnodattilia o bassa statura e acidosi metabolica ricorrente. La disgenesia ovarica è dovuta ai difetti genetici dello sviluppo ovarico. Anche se in molti casi l'eziologia non è nota, sono state identificate le mutazioni di diversi geni, tra cui le mutazioni inattivanti eterozigoti composte o omozigoti del gene del recettore dell'ormone follicolo-stimolante (FSHR; 2p21-p16), le mutazioni del gene BMP15 (Xp11.2) e le mutazioni del gene NR5A1 (9q33). Le mutazioni inattivanti di FSHR sono ereditate come carattere autosomico recessivo, le mutazioni di BMP15 sono trasmesse come carattere legato all'X e le mutazioni di NR5A1 sono autosomiche dominanti nella maggior parte dei casi. Inol-

tre, è stata descritta un'ipoplasia secondaria in associazione ad agenti infettivi (HIV) o malattia autoimmune (sindrome APECED associata a mutazioni del gene AIRE; si veda questo termine). La diagnosi richiede una valutazione dello stato ormonale (gonadico e adrenale), test di laboratorio per individuare le infezioni o i disturbi autoimmuni, l'analisi del cariotipo, esami molecolari e a volte la laparoscopia associata a biopsia del tessuto ovarico. La diagnosi differenziale si pone con le altre cause di POI, come la disgenesia gonadica completa 46,XY (si veda questo termine). Può essere proposta la consulenza genetica ed è possibile la diagnosi molecolare prenatale nel caso sia stata identificata una mutazione. La presa in carico deve prevedere una terapia di sostituzione ormonale. Possono essere proposti supplementi di calcio e vitamina D. Deve essere offerto un supporto psicologico alle pazienti e alle loro famiglie. L'infertilità rappresenta un punto focale per la presa in carico; tuttavia, la gravidanza è possibile attraverso la donazione di ovuli. In presenza di trattamento adeguato, la prognosi clinica e fisiologica è buona. *Autori: Prof. O. Hiort e Prof. P. Wiecker (agosto 2010)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della disgenesia gonadica tipo XX

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi citogenetica della disgenesia gonadica mista

Azienda Ospedaliera S. Anna, COMO

Dr. GIUDICI Carola, Dr. LINGERI Riccardo

Diagnosi molecolare della disgenesia gonadica tipo 46,XX (geni FSHR, BMP15, GDF9, FOXL2, LHR)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)

Dr. BONOMI Marco, Dr. CORDELLA Daniela, Pr. PERSANI Luca

Diagnosi molecolare della disgenesia gonadica tipo XX

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Diagnosi di citogenetica molecolare della disgenesia gonadica, tipo XX

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Disgenesia gonadica 46,XY

ORPHA242

MIM: 154230

La disgenesia gonadica 46,XY (CGD 46,XY) è una malattia dello sviluppo sessuale (DSD) che si associa a anomalie dello sviluppo gonadico che causano la presenza di genitali femminili esterni e interni nonostante il cariotipo 46,XY. La prevalenza non è nota. Le pazienti presentano durante l'adolescenza o la prima età adulta genitali esterni femminili normali, ma non mostrano uno sviluppo puberale, sebbene l'adrenarca sia normale. Sono presenti gonadi striate non del tutto sviluppate che si associano a un rischio aumentato di contrarre tumori addominali (più frequentemente disgerminomi), che può essere il primo sintomo manifesto in alcuni casi. La statura è normale o sopra la media e sono assenti i segni della sindrome di Turner (si veda questo termine). Anche se l'eziologia non è del tutto chiara, la CGD 46,XY è causata da un'insufficienza dello sviluppo testicolare dovuta a uno sconvolgimento dei percorsi genetici soggiacenti. Sono stati identificati diversi geni: SRY (mutazioni perdita di funzione o delezione; Yp11.3), NR5A1 (9q33) e DHH (mutazioni eterozigoti composte o omozigoti; 12q13.1). Inoltre, sono stati osservati nella CGD 46,XY isolati pazienti con duplicazioni parziali di Xp (compreso il gene NR0B1) e delezioni 9p (che interessano i geni DMRT1 e DMRT2). Sono stati associati alla CGD 46,XY anche fattori ambientali (ingestione materna di progesterone durante la gravidanza) e un ritardo della crescita prenatale. La diagnosi si pone sulla base dei segni clinici, delle analisi citogenetiche, degli esami endocrini, dei test genetici molecolari e a volte dell'esplorazione chirurgica effettuata mediante biopsia e rimozione delle gonadi striate. La diagnosi differenziale si pone con la disgenesia ovarica ipergonadotropica

(disgenesia gonadica tipo 46,XX) e con tutte le forme di CGD 46,XY sindromica (per esempio, la sindrome di Frasier, la displasia campomelica e la DSD 46,XY con insufficienza adrenale; si vedano questi termini). Sebbene alcuni casi di DSD 46,XY siano sporadici, alle famiglie affette può essere proposta una consulenza genetica, che deve essere adattata alla modalità di trasmissione associata all'anomalia genetica identificata. È possibile la diagnosi prenatale per le famiglie in cui è stata confermata un'anomalia genetica, anche se è raccomandata solo per i casi sindromici. La presa in carico consiste nella rimozione del tessuto gonadico striato, in quanto è elevato il rischio di contrarre tumori maligni. A seconda della diagnosi genetica, devono essere presi in considerazione diversi segni (per esempio, l'insufficienza renale nella sindrome di Frasier e malformazioni correlate). Nel periodo puberale è raccomandata la terapia di sostituzione ormonale. Deve essere offerto un supporto psicologico alle pazienti e alle loro famiglie. L'infertilità rappresenta un punto focale per la presa in carico: tuttavia, la gravidanza è possibile attraverso la donazione di ovuli. In presenza di un trattamento adeguato, il rischio di tumori maligni è basso e la prognosi clinica e fisiologica è buona. *Autori: Prof. O. Hiort (settembre 2010)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della disgenesia gonadica tipo XY

Università degli Studi dell'Aquila, L'AQUILA
Pr. D'ALESSANDRO Elvira

Diagnosi di citogenetica molecolare della disgenesia gonadica tipo XY

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi molecolari della disgenesia gonadica tipo XY (gene SRY e regione centromerica DY2Z)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA
Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Diagnosi molecolari della disgenesia gonadica 46,XY (gene SRY)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA
Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Diagnosi di citogenetica molecolare della disgenesia gonadica tipo XY

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. PECILE Vanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della disgenesia gonadica tipo XY

Casa di Cura "Città di Udine", UDINE
Dr. PULPITO Luca

Diagnosi molecolari delle malattie associate al gene SRY

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)
Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi citogenetica della disgenesia gonadica mista

Azienda Ospedaliera S. Anna, COMO
Dr. GIUDICI Carola, Dr. LINGERI Riccardo

Diagnosi citogenetica della disgenesia gonadica XY

Centro Associato "Pansini", MOLFETTA (BA)
Dr. PANSINI Marino, Dr. PANSINI Nicola, Dr. PASCULLI Laura Anna Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della disgenesia gonadica

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolari della disgenesia gonadica XY (gene SRY)

Ospedale Santa Chiara, PISA
Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi citogenetica della disgenesia gonadica XY (geni AR e SRY)

P.S.I. "Elena d'Aosta", NAPOLI
Dr. ZATTERALE Adriana

Diagnosi di citogenetica molecolare della disgenesia gonadica XY (gene SRY)

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE
Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi di citogenetica molecolare della disgenesia gonadica tipo XY (geni AR e SRY)

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE
Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi molecolari della disgenesia gonadica (gene SRY)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della disgenesia gonadica (gene SRY)

BIOS S.p.A., ROMA
Dr. PRIMA Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della disgenesia gonadica tipo XY

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi molecolari della disgenesia gonadica XY (gene SRY)

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)
Dr. CAPONE Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della disgenesia gonadica tipo XY

Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, CUNEO
Dr. BOSSI Bruno, Dr. COMINO Alberto

Diagnosi molecolari della disgenesia gonadica XY (gene SRY)

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI
Pr. RESTA Nicoletta

Diagnosi di citogenetica molecolare della disgenesia gonadica XY

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE
Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi citogenetica e molecolari della disgenesia gonadica, femmina XY

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA
Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Diagnosi di citogenetica molecolare della disgenesia gonadica XY

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)
Dr. BOSCO Paolo

Diagnosi citogenetica della disgenesia gonadica (sindrome di Swyer; pseudoermafroditismo maschile) (gene SRY)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Disgenesia gonadica - anomalie multiple ORPHA1770

MIM: 233430

La disgenesia gonadica - anomalie multiple è un'associazione descritta una sola volta in 2 sorelle di 1 anno e mezzo e 8 anni e mezzo, che presentavano cariotipo 46,XY, labio- e palatoschisi, fossette preauricolari e un aspetto "schiacciato" del viso, per la presenza di una columella corta e narici strette. Le altre anomalie comprendevano mani e piedi tozzi e ipertrofia muscolare. Erano anche presenti anomalie cardiache, renali, muscolo-scheletriche ed ectodermiche. I difetti ectodermici consistevano in anomalie dello scalpo e nell'impianto dei capelli. I pazienti mostravano anche bassa statura, fibrosi

gonadica e lieve ritardo dello sviluppo. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disgenesia gonadica completa 46,XX

Vedere: Disgenesia gonadica 46,XX

Disgenesia gonadica completa 46,XY

Vedere: Disgenesia gonadica 46,XY

Disgenesia gonadica pura 46,XX

Vedere: Disgenesia gonadica 46,XX

Disgenesia gonadica pura 46,XY

Vedere: Disgenesia gonadica 46,XY

Disgenesia gonadica tipo XX - sordità

Vedere: Sindrome di Perrault

Disgenesia gonadica XX

Vedere: Disgenesia gonadica 46,XX

Disgenesia ipergonadotropia delle ovaie

Vedere: Disgenesia gonadica 46,XX

Dismorfismi - artrogriposi

- età ossea avanzata

ORPHA1965

Questa sindrome è caratterizzata da dismorfismi, artrogriposi ed età ossea avanzata a livello dell'anca. È stata descritta in due fratri. Le anomalie facciali comprendono l'ipertelorismo, il naso piccolo e i padiglioni delle orecchie grandi, con elice assottigliato nella parte superiore. Altre anomalie radiologiche comprendono l'allargamento delle ossa tubulari e delle coste, numerose prominenze ossee e spicole. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE – Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti – ONLUS

Dismorfismi - bassa statura - sordità

- pseudoermafroditismo

ORPHA2282

Questa sindrome è caratterizzata da dismorfismi (asimmetria facciale, sopracciglia arcuate, ipertelorismo, sella nasale larga e piatta, microtia, naso piccolo con narici anteverse, micrognazia), sordità, palatoschisi, pseudoermafroditismo maschile e ritardo psicomotorio e della crescita. È stata descritta in due fratelli. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Dismorfismi facciali - genitali ambigui - ipopituitarismo - arti corti

Vedere: Sindrome di Dincsoy-Salih-Patel

Dismorfismi facciali - macrocefalia - miopia - malformazione di Dandy-Walker

ORPHA1970

MIM: 220219

Questa sindrome è caratterizzata da malformazione di Dandy-Walker, deficit cognitivo grave, macrocefalia, brachitelefalangia, dismorfismi facciali e miopia grave. Sono stati descritti tre casi. È verosimile che la trasmissione sia autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Dismorfismi facciali - ritardo mentale - bassa statura - ipoacusia

Vedere: Sindrome di Myhre

Dismorfismi facciali - scroto a scialle - iperlascità legamentosa

ORPHA1778

Questa sindrome è caratterizzata da dismorfismi facciali (ipertelorismo, telecantho, rime palpebrali oblique verso il basso, ptosi, ipoplasia mascellare, sella nasale allargata, labbro superiore sottile, filtro piatto e orecchie prominenti a bassa attaccatura), associati ad anomalie articolari (genu valgum o cubito valgo, iperlascità articolare). È stata descritta in due pazienti (madre e figlio). Il bambino aveva anche scroto ipoplasi "a scialle" e criptorchidismo; la madre aveva un leggero deficit cognitivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Dismorfismo craniofaciale - coloboma

- agenesia del corpo calloso

ORPHA1777

MIM: 218340

In una famiglia con 6 figli, nati da un matrimonio tra cugini di primo grado, 3 presentavano segni clinici identici, ritenuti espressione di una nuova condizione sindromica. Un maschio e 2 femmine mostravano macrodolicocefalia, viso allungato, sopracciglia arcuate, rime palpebrali oblique in basso e verso l'esterno, orecchie a basso impianto, ipertelorismo, coloboma bilaterale dell'iride della retina e della coroide a "buco di serratura" con miopia, naso a becco, filtro lungo, labbro superiore corto, micrognazia e anomalie dei denti. L'imaging cerebrale rivelava ventricolomegalia e agenesia del corpo calloso. Le anomalie scheletriche comprendevano brachidattilia alle mani e ai piedi, con pollice tozzo, in un caso, genu varum e piedi piatti. Un maschio e sua sorella presentavano dilatazione aortica associata a rigurgito. La sorella è morta a 22 anni per insufficienza cardiaca secondaria al danno miocardico. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disomia uniparentale materna del cromosoma 7

ORPHA96182

MIM: 180860

Laboratori

Diagnosi molecolare della disomia uniparentale (cromosomi 7, 14, 15)

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della disomia uniparentale (cromosomi 7, 11, 14, 15)

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA

Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI Maria

Diagnosi molecolare della sindrome di Silver-Russell (geni H19, UPD7)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)

Pr. LARIZZA Lidia, Dr. RUSSO Silvia

Diagnosi molecolare della disomia uniparentale (cromosomi 7, 11, 14, 15 e 16)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Disomia uniparentale paterna del cromosoma 11

ORPHA96193

MIM: 130650

Laboratori**Diagnosi molecolare della disomia uniparentale (cromosomi 7, 11, 14, 15)**

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA

Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI Maria

Diagnosi molecolare della disomia uniparentale (cromosomi 11, 14, 15)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della disomia uniparentale (cromosomi 7, 11, 14, 15 e 16)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Disomia uniparentale paterna del cromosoma 11, tipo mosaico

Vedere: Sindrome di Beckwith-Wiedemann

Disomia uniparentale paterna del cromosoma 14

ORPHA96334

MIM: 608149

Laboratori**Diagnosi molecolare della disomia uniparentale (cromosomi 7, 14 e 15)**

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della disomia uniparentale (cromosomi 7, 14, 15)

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della disomia uniparentale (cromosomi 7, 11, 14, 15)

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA

Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI Maria

Diagnosi molecolare della disomia uniparentale (cromosomi 11, 14, 15)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della disomia uniparentale (cromosomi 7, 11, 14, 15 e 16)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Disormogenesi tiroidea

Vedere: Disormogenesi tiroidea familiare

Disormogenesi tiroidea familiare

ORPHA95716

MIM: 274400

Laboratori**Diagnosi molecolare di ipotiroidismo congenito (geni NKX2.1, PAX8, TSHR, TPO, DUOXs)**

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)

Dr. BONOMI Marco, Dr. CORDELLA Daniela, Pr. PERSANI Luca

Disostosi sclerosi

ORPHA1782

MIM: 224300

La disostosi sclerosi è una displasia scheletrica caratterizzata da osteosclerosi e platispondilia progressive. Sono stati descritti meno di 30 casi. È presente sclerosi della base cranica, delle costole, delle clavicole, delle scapole e delle parti mediane delle diafisi, ed è stato osservato un aumento della fragilità ossea. Sono frequenti la bassa statura, l'atrofia ottica, la sordità, l'epilessia, le alterazioni della cute e il deficit psicomotorio progressivo. L'etiologia non è nota. In alcuni casi è stata descritta consanguineità nei genitori. La disostosi sclerosi è trasmessa come carattere autosomico recessivo, ma è stata riportata anche una trasmissione legata all'X. Nel complesso la prognosi è generalmente poco buona. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disostosi acro-cranio-facciale

ORPHA949

MIM: 201050

La disostosi acro-cranio-facciale è caratterizzata da bassa statura, macrocefalia, ipertelorismo, ptosi, rime palpebrali oblique verso il basso e l'esterno, radice del naso piatta, narici anteverse, filtro corto, palatoschisi, micrognazia, anomalie dei padiglioni auricolari, fistole preauricolari, ipoacusia neurosensoriale e trasmissiva, impianto prossimale dell'alluce, pollice digitalizzato, dita tozze, metatarso addotto e pectus excavatum. Sono stati descritti solo 2 pazienti; si tratta di sorelle nate da genitori consanguinei. Le alterazioni radiologiche comprendono la craniosostenosi con aumento dell'angolo mandibolare, ipoplasia del primo metacarpo e del primo metatarso, ipoplasia delle falangi distali, duplicazione parziale della falange distale del pollice. Le vertebre lombari sono alte, con aumento della distanza interpeduncolare, le ali iliache sono larghe, le regioni sopracetabolari sono strette ed è presente coxa valga. È stata ipotizzata una trasmissione autosomica recessiva. Questo quadro clinico deve essere differenziato dalle sindromi otopalato-digitali tipo 1 e 2. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disostosi acrodentale di Weyers

Vedere: Disostosi acrofaciale, tipo Weyers

Disostosi acrofaciale, autosomica recessiva

ORPHA64542

I segni clinici che distinguono la disostosi acrofaciale autosomica recessiva, dalla disostosi acrofaciale sindromica tipo Nager sono la microcefalia, la schisi labiopalatina, il naso caratteristico "a becco" la blefarofimosi, la microtia, il coinvolgi-

mento simmetrico dei pollici, le dita dei piedi grandi e il ritardo di sviluppo. Sono stati descritti finora solo 2 pazienti (fratello e sorella). La modalità di trasmissione è probabilmente autosomica recessiva, in base alla ricorrenza tra fratelli di sesso diverso, con quadro clinico simile. *Autore: Orphanet (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disostosi acrofaciale di Weyers

Vedere: Disostosi acrofaciale, tipo Weyers

Disostosi acrofaciale postassiale

ORPHA246

MIM: 263750

Le disostosi acrofaciali (AFD) sono un gruppo eterogeneo di malattie che associano anomalie degli arti a un coinvolgimento mandibolare/facciale. La disostosi acrofaciale postassiale (POADS) è caratterizzata da ipoplasia mascellare e mandibolare, orecchie anomale e piccole, ectropion delle palpebre inferiori, difetti simmetrici postassiali degli arti, con agenesia del quinto raggio delle dita e ipoplasia ulnare. Finora sono stati descritti meno di 30 casi. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Disostosi acrofaciale, tipo Catania

ORPHA1786

MIM: 101805

Le disostosi acrofaciali (AFD) sono un gruppo eterogeneo di malattie che associano difetti degli arti e dello sviluppo mandibolofacciale. La disostosi mandibolofacciale presenta gravità variabile, a seconda del tipo di AFD. La AFD tipo Catania è una malattia estremamente rara (meno di 10 casi nel mondo) con fenotipo lieve. Le caratteristiche comprendono ritardo moderato della crescita intrauterina e bassa statura postnatale, microcefalia, ritardo mentale lieve, impianto a "lingua" dei capelli sulla fronte, disostosi mandibolofacciale moderata, con anomalie dei denti e/o difetti di posizionamento, microretrognazia e ipoplasia mascellare; mani corte con brachidattilia generalizzata, linea delle quattro dita, piccola membrana interdigitale e clinodattilia. Si possono associare malformazioni minori: fistola preauricolare, criptorchidismo, ipospadia, ernia inguinale e spina bifida occulta in C1. I denti appaiono gravemente cariati. È probabile una trasmissione autosomica dominante, anche se non può essere esclusa una trasmissione dominante legata all'X. I pazienti necessitano di un sostegno neuropsicologico. Può essere necessario l'intervento chirurgico in caso di grave microretrognazia, criptorchidismo, ipospadia o ernia inguinale. *Autore: Dott. J. Albuissou (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disostosi acrofaciale, tipo Genee-Wiedmann

Vedere: Disostosi acrofaciale postassiale

Disostosi acrofaciale, tipo Kennedy-Teebi

Vedere: Disostosi acrofaciale, autosomica recessiva

Disostosi acrofaciale, tipo Nager

ORPHA245

MIM: 154400

La disostosi acrofaciale tipo Nager (NAFD) si caratterizza per due gruppi di difetti, che coinvolgono, rispettivamente, gli arti

e la regione craniofaciale. I primi sono soprattutto i difetti che interessano gli arti superiori, i secondi formano un complesso non distinguibile dalla disostosi mandibolo-facciale (MFD). La prevalenza non è nota; sono stati pubblicati circa 70 casi di sindrome di Nager. Il complesso MFD è caratteristico per l'orientamento obliquo verso il basso e l'esterno delle rime palpebrali, la ptosi delle palpebre superiori, il coloboma delle palpebre inferiori, l'assenza di ciglia nel terzo medio-due terzi delle palpebre inferiori, l'ipoplasia della regione mascellare e degli zigomi, la schisi palatina o il palato ogivale, l'assenza del velo pendulo (raramente con atresia delle coane), l'estensione a "lingua" dei capelli delle regioni temporali sui lati delle guance; la labioschisi è rara. L'ipoplasia o l'assenza dei pollici è il segno clinico più caratteristico, quasi sempre in associazione con la sinostosi radioulnare. Sono anche caratteristici i pollici e il dito indice trifalangeli. La maggior parte degli individui con NAFD ha occhi e intelligenza normali e dopo l'infanzia la maggior parte gode di buona salute e ha una attesa di vita normale. Tutte le disostosi acrofaciali devono essere considerate malattie genetiche fino a prova contraria e i genitori devono essere sottoposti a esami clinici scrupolosi per escludere la presenza di sintomi sfumati. *Autore: Prof. J.M. Opitz (maggio 2003)*.

Associazioni

Fedra ONLUS
RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Disostosi acrofaciale, tipo Palagonia

ORPHA1787

MIM: 601829

Le disostosi acrofaciali (AFD) sono un gruppo eterogeneo di malattie che associano difetti degli arti e dello sviluppo mandibolofacciale. La disostosi mandibolofacciale ha una gravità variabile, a seconda del tipo di AFD. La disostosi acrofaciale tipo Palagonia, molto rara, di gravità moderata, è caratterizzata da bassa statura, quoziente intellettivo normale, disostosi acrofaciale lieve (ipoplasia mascellare, micrognazia, membrana interdigitale con accorciamento del quarto metacarpo), associate ad oligodontia o denti soprannumerari, lievi anomalie vertebrali, difetti del cuoio capelluto o dei capelli (aplasia cutis congenita e pili torti), labioschisi. Questa sindrome mostra caratteristiche comuni con una rara displasia sindromica (displasia ectodermica di Richieri-Costa), che non presenta i segni della disostosi acrofaciale. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante, anche se non può essere esclusa la trasmissione legata all'X. Il trattamento si basa sulla chirurgia facciale e orale, quando indicata. *Autore: Dott. J. Albuissou (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disostosi acrofaciale, tipo Rodriguez

ORPHA1788

MIM: 201170

La disostosi acrofaciale tipo Rodriguez è una malattia autosomica recessiva molto rara. Si tratta di una sindrome malformativa multipla nella quale la disostosi mandibolofacciale e i difetti gravi di riduzione degli arti si associano a malformazioni complesse di diversi organi e sistemi, soprattutto il sistema nervoso centrale, le vie urogenitali, il cuore e i polmoni. Il difetto mandibolofacciale, caratterizzato da microretrognazia estremamente grave e palatoschisi, causa la morte per difficoltà respiratoria. La riduzione degli arti è grave e comprende l'ipoplasia delle spalle e del bacino, la focomelia con ipoplasia dell'omero, l'agenesia del radio e dell'ulna e delle ossa lunghe delle gambe, varie anomalie delle mani, soprattutto difetti in riduzione pre-assiale (agenesia dei pollici). Altre caratteristiche comprendono i difetti del sistema nervoso centrale (agenesia del corpo calloso e stenosi dell'acquedotto), le anomalie del polmone (assenza della lobatura polmonare), le malformazioni cardiache complesse e l'utero unicorno. Questi bambini mostrano anche dismorfismi facciali e anomalie dei padiglioni auricolari. La pro-

gnosi è infausta ed esita nella morte in utero o subito dopo la nascita. *Autore: Dott. J. Albuissou (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disostosi acrofacciale, tipo Weyers

ORPHA952

MIM: 193530

Le disostosi acrofacciali (AFD) sono un gruppo eterogeneo di malattie che associano difetti degli arti e dello sviluppo mandibolofacciale. La disostosi mandibolofacciale ha gravità variabile, a seconda del tipo di AFD. La disostosi acrofacciale tipo Weyers è una rara malattia autosomica dominante con fenotipo lieve. Sono presenti anomalie dei denti, distrofia ungueale, polidattilia postassiale e statura lievemente bassa, con intelligenza normale. La sindrome di Weyers e la sindrome di Ellis-Van Creveld sono espressioni alleliche del gene *EVC* e possono coesistere negli stessi alberi genealogici. Può essere indicato l'intervento chirurgico, in caso di polidattilia, e la presa in carico odontostomatologica nella prima decade di vita. *Autore: Dott. J. Albuissou (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disostosi acro-fronto-facio-nasale

ORPHA1784

MIM: 201180

Sono stati descritti solo 5 casi, tutti brasiliani. È stata osservata un'associazione tra le anomalie facciali e quelle scheletriche con ritardo mentale grave. Le anomalie craniofacciali sono caratterizzate da brachicefalia, fronte prominente con impianto basso dei capelli sia anteriormente che posteriormente, ipertelorismo, naso largo con punta bifida, schisi labiale, palato ogivale, orecchie piccole con elice prominente, ipoplasia della parte mediana del massiccio facciale e prognatismo. Le anomalie degli occhi comprendono ptosi bilaterale, cataratta e atrofia dell'iride. Le anomalie scheletriche consistono in pollici e alluci larghi, brachi-camptodattilia delle dita II e V, camptodattilia delle dita II-III dei piedi, arti inferiori corti, piedi equino-valghi. Sono state descritte altre anomalie dello scheletro assiale, che comprendono pectus excavatum e scoliosi. In un caso, si associavano anomalie genitourinarie. Il cariotipo era normale in tutti i casi; l'analoga del quadro clinico in una coppia fratello-sorella suggerisce una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (settembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disostosi cleidocranica

ORPHA1452

MIM: 119600

Laboratori

Diagnosi molecolare della displasia cleidocranica (gene *RUNX2*)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsattelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA

Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Disostosi craniofacciale - anomalie genitali, dentali e cardiache

Vedere: Sindrome di Gorlin-Chaudhry-Moss

Disostosi craniofacciale di Crouzon

Vedere: Malattia di Crouzon

Disostosi craniofacciale - iperplasia diafisaria

Vedere: Disostosi, tipo Stanesco

Disostosi faciocraniale ipomandibolare

ORPHA1790

MIM: 241310

La disostosi faciocraniale ipomandibolare comprende diverse anomalie rare che coinvolgono soprattutto i derivati del primo arco branchiale: la quasi completa assenza della mandibola, la grave ipoplasia degli archi mascellari e zigomatici, l'aglossia o l'ipoglossia grave, con glossoptosi. Sono stati descritti complessivamente 4 casi, comprese 2 sorelle. In 2 pazienti non consanguinei è stata descritta la persistenza della membrana orofaringea e grave ipoplasia mandibolare; in un paziente i dismorfismi facciali comprendevano anche la palatoschisi mediana, l'ugola bifida, le rime palpebrali oblique in basso e verso l'esterno, il naso corto con narici anteverse, l'ipoplasia del laringe e i padiglioni delle orecchie a basso impianto. Le labbra erano strette e protrudenti, con apertura minima della bocca. In 3 dei 4 casi era presente craniosinostosi. Le due sorelle presentavano una cardiopatia (difetto del setto atriale in un caso, pervietà del dotto arterioso nell'altro). La sorella con quadro clinico più grave è morta all'età di 6 mesi e presentava anche ipoplasia bilaterale del nervo ottico e grave stenosi bilaterale delle coane. Sono state necessarie la tracheostomia e la gastrostomia. Il riscontro di questo quadro clinico in due fratelli ha suggerito un mosaicismo gonadico per una mutazione dominante o per una microdelezione non identificata; altri autori propendono per una trasmissione autosomica recessiva. In un caso è stata effettuata una diagnosi prenatale, in quanto un esame ecografico, a 31 settimane, aveva evidenziato microstomia grave e micrognazia. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disostosi fronto-facio-nasale

ORPHA1791

MIM: 229400

La disostosi fronto-facio-nasale è caratterizzata da anomalie craniofacciali multiple (brachicefalia, blefarofimosi, ptosi, rime palpebrali a S, coloboma, labio- e palatoschisi, narici deformi, encefalocele, ipertelorismo, ipoplasia mediofacciale, malformazioni oculari e agenesia della porzione interna delle ciglia). Sono stati riportati finora 5 casi. L'eziologia non è nota. La sindrome è ereditata come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disostosi mandibolofacciale

Vedere: Sindrome di Treacher-Collins

Disostosi metafisaria - ritardo mentale - sordità

ORPHA2502

MIM: 250420

Questa sindrome è caratterizzata da displasia metafisaria, nanismo con arti corti, lieve deficit cognitivo e sordità di conduzione, associata a ripetuti episodi di otite media durante l'infanzia. È stata descritta in 3 fratelli nati da genitori siciliani consanguinei. Altri segni meno costanti erano l'iperopia e lo strabismo. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Disostosi omerospinale

ORPHA1792

MIM: 143095

Questa sindrome è caratterizzata da bifidità delle estremità dell'omero, la sublussazione delle articolazioni del gomito, l'allargamento delle ossa iliache, piedi equino-vari e schisi vertebrali. È stata descritta in 5 soggetti, 3 dei quali presentavano anche cardiopatia (ispessimento della valvola mitrale). La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Disostosi scapoloiliaca

Vedere: Displasia scapola-bacino

Disostosi spondilocostale autosomica recessiva

ORPHA2311

MIM: 277300

La disostosi spondilocostale autosomica recessiva (ARSD) è una malattia rara di gravità variabile che si associa a difetti della segmentazione delle vertebre e delle costole ed è caratterizzata da collo corto ipomobile, scapole alate, busto corto e bassa statura, con anomalie vertebrali multiple a tutti i livelli della colonna. L'incidenza e la prevalenza non sono note. La malattia sembra essere molto più frequente nella popolazione di Puerto Rico. L'ARSD viene di solito diagnosticata in epoca neonatale. Le principali malformazioni scheletriche consistono nella fusione di più vertebre, nella presenza di emivertebre e nella fusione/malformazioni delle costole. La deformità del torace e della colonna vertebrale (scoliosi grave, cifoscoliosi, lordosi) è una conseguenza naturale di questi difetti e produce un aspetto assimilabile a una forma di nanismo. Dato che il torace è piccolo, i neonati presentano spesso insufficienza respiratoria e infezioni respiratorie recidivanti. Sono state descritte, anche se raramente, anomalie del sistema nervoso centrale, dell'apparato urogenitale e del cuore (spina bifida, meningocele, anomalie renali e ureterali, ipospadia, cardiopatie congenite complesse, difetto del setto atriale, anomalo ritorno venoso polmonare ecc.). I distorsioni facciali e il deficit cognitivo sono occasionali. La malattia viene ereditata come carattere autosomico recessivo. Finora sono stati identificati quattro geni coinvolti nella via del segnale di Notch, DLL3 (19q13.2), MESP2 (15q26.1), LFNG (7p22.3) e HES7 (17p13.1), sebbene le loro mutazioni causino solo una percentuale di questi casi. La diagnosi è clinica e può essere corroborata con l'ultrasuonografia e le radiografie della colonna vertebrale. La diagnosi prenatale è possibile attraverso l'ecografia fetale. La presa in carico si basa sulla terapia medica intensiva, la correzione chirurgica delle ossa malformate e il trattamento ortopedico. L'ARSD può causare insufficienza respiratoria, che può dare origine a complicazioni a rischio per la vita del paziente nel primo anno di vita. *Autore: Dott. M. Le Merrer (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disostosi spondilocostale - malformazioni anali e genitourinarie

ORPHA49095

MIM: 271520

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra disostosi spondilocostale e malformazioni anali e genitourinarie

(atresia anale, agenesia dei genitali interni ed esterni). Sono stati descritti solo 4 casi. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disostosi, tipo Stanesco

ORPHA1798

MIM: 122900

La disostosi tipo Stanesco è una rara osteosclerosi, finora descritta in circa 30 pazienti appartenenti a tre famiglie. È caratterizzata da disostosi craniofacciale, associata a cranio piccolo e ossa craniche sottili, depressioni sulle suture frontoparietali e occipitoparietali, ipoplasia marcata della mandibola, esoftalmo, sclerosi corticali delle ossa lunghe e intelligenza normale. Le ossa lunghe sono corte e incurvate. È stato osservato un ispessimento della corticale dell'osso nel periodo puberale e postpuberale che aumenta con l'età. La sindrome è ereditata come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia acro-dento-ossea

Vedere: Acroosteolisi, tipo autosomico dominante

Displasia acromesomelica, tipo Grebe

ORPHA2098

MIM: 200700

La displasia acromesomelica tipo Grebe (AMDG) è una rara malattia autosomica recessiva appartenente al gruppo delle osteocondrodiplosie. L'AMDG è caratterizzata: 1) clinicamente, da grave nanismo, con marcata ipomelia e deformazione degli arti superiori e inferiori, con un gradiente di severità prossimo-distale; 2) radiologicamente, da ossa medio-lunghe corte e deformate, fusione delle ossa carpali e tarsali, assenza delle falangi prossimali e intermedie e di molte ossa metacarpali e metatarsali. La facies e l'intelligenza sono normali e non sono presenti anomalie vertebrali. Il gene responsabile della AMDG è stato identificato e codifica per la proteina-1 morfogenetica derivata dalla cartilagine (CDMP-1), ed è localizzato sul cromosoma 20q11.2. Lo stesso gene è responsabile della displasia acromesomelica autosomica recessiva, tipo Hunter-Thompson, della sindrome autosomica recessiva di DuPan e della brachidattilia autosomica dominante tipo C. Gli eterozigoti possono presentare alterazioni alle estremità. *Autori: Dott. L. Faivre e Dott. V. Cormier-Daire (febbraio 2005)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Displasia acromesomelica, tipo Hunter-Thompson

ORPHA968

MIM: 201250

La displasia acromesomelica di tipo Hunter-Thompson (AMDH) è una malattia autosomica recessiva molto rara, appartenente al gruppo delle displasie acromesomeliche. L'AMDH è caratterizzata: 1) dal punto di vista clinico, da grave nanismo, con anomalie limitate agli arti, soprattutto gli arti inferiori. I segmenti medi e distali sono colpiti in forma più grave, con possibile lussazione delle grandi articolazioni; 2) dal punto di vista radiologico, dalla mancanza o dalla fusione di elementi scheletrici delle mani e dei piedi, mentre lo scheletro assiale appare normale. La facies e l'intelligenza sono normali

e non sono presenti anomalie vertebrali. È stato identificato in 20q11.2 il gene AMDH, che codifica per la proteina-1 morfogenetica derivata dalla cartilagine. Lo stesso gene è responsabile della displasia acromesomelica autosomica recessiva tipo Grebe e della brachidattilia autosomica dominante tipo C. *Autori: Dott. L. Faivre e Dott. V. Cormier-Daire (maggio 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia acromesomelica, tipo Maroteaux ORPHA40

MIM: 602875

La displasia acromesomelica tipo Maroteaux (AMDM) è una rara osteocondroplasia autosomica recessiva appartenente al gruppo delle displasie acromesomeliche. È stata descritta per la prima volta nel 1971 da P. Maroteaux. L'AMDM è caratterizzata: 1) clinicamente, da grave nanismo, con accorciamento dei segmenti intermedi e distali degli arti; 2) radiologicamente, da dita tozze, accorciamento delle ossa medio-lunghe con incurvamento radiale e anomalie vertebrali. La facies e l'intelligenza sono normali. Durante la vita non compaiono grosse complicazioni. Il gene AMDM è stato mappato per omozigosi sul cromosoma 9p13-q12 e le mutazioni patogenetiche sono state identificate successivamente nel recettore natriuretico B (NPR-B), implicato nella regolazione dell'accrescimento scheletrico. Una forma della malattia più lieve non sembra mappare sulla stessa regione cromosomica. Questo suggerisce un'eterogeneità genetica, responsabile della gravità variabile dei segni clinici e radiologici della AMDM. Dal momento che non sono state osservate serie complicazioni mediche e ortopediche in associazione alla AMDM, è consigliata un'assistenza psicologica per i pazienti con disturbi comportamentali. Per controllare l'evoluzione delle alterazioni della colonna vertebrale si consiglia la fisioterapia. *Autori: Dott. L. Faivre e Dott. V. Cormier-Daire (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia acromicrica ORPHA969

MIM: 102370

La displasia acromicrica è una displasia ossea rara, caratterizzata da bassa statura, mani e piedi tozzi, intelligenza normale, lievi dismorfismi facciali e caratteristiche anomalie scheletriche sulle mani. Al momento è stato descritto un numero limitato di pazienti (meno di 40 casi sono stati riportati da autori francesi). Pertanto la prevalenza non è nota. La lunghezza è normale alla nascita mentre, nella vita postnatale, si mantiene sempre al di sotto della norma. L'altezza media nell'adulto è 130 cm (133 cm nei maschi, 129 cm nelle femmine). Le mani, i piedi e gli arti sono corti, mentre la circonferenza cranica è normale. L'intelligenza è normale. Sono stati descritti dismorfismi facciali lievi, che comprendono viso rotondo, rime palpebrali strette, sopracciglia ben disegnate, ciglia lunghe, naso globoso con narici anteverse, filtro lungo e prominente, bocca piccola con labbra spesse. Altre caratteristiche comprendono lo sviluppo ottimale della muscolatura, la voce roca, la limitazione articolare generalizzata in alcuni pazienti, le complicazioni relativamente comuni a carico dell'orecchio, della trachea e dell'apparato respiratorio e le anomalie della colonna. Il follow-up a lungo termine dimostra che, nella vita adulta, i dismorfismi facciali diventano meno evidenti e che, nei pazienti più anziani, è comune la sindrome del tunnel carpale. La biopsia della cartilagine di accrescimento prossimale della tibia mostra alcune alterazioni istologiche: disorganizzazione delle zone di accrescimento, con isolotti cellulari e anormale allineamento del collagene. La patogenesi della malattia non è nota e non è stato identificato il gene-malattia. Gli studi istologici della cartilagine non hanno suggerito geni candidati. Questa condizione è stata spesso descritta come sporadica,

ma la presenza di una trasmissione verticale in tre famiglie è suggestiva di un'eredità autosomica dominante. La diagnosi di displasia acromicrica deve essere sospettata in presenza di bassa statura nella vita postnatale, mani e piedi corti, intelligenza normale e dismorfismi facciali lievi. All'esame radiografico non sono evidenti anomalie importanti, ma è segnalata una riduzione della lunghezza delle ossa metacarpi e delle falangi, con un'incisura interna nel secondo metacarpo, un'incisura esterna nel quinto metacarpo e un'incisura interna nella testa del femore. Le incisure delle ossa metacarpi scompaiono nella vita adulta. La diagnosi differenziale si pone con la displasia geleofisica e la sindrome di Moore-Federman, ma le differenze del quadro clinico, radiologico e istologico, della prognosi e della modalità di trasmissione permettono di differenziarle. Una persona affetta ha un rischio medio del 50% di trasmettere la malattia ai figli. La diagnosi prenatale non è possibile, dal momento che non si conoscono le basi molecolari di questa condizione e non è presente ritardo di crescita intrauterino. La prognosi è buona. Non sono presenti complicazioni importanti, ad esempio quelle cardiache e ortopediche e perciò l'aspettativa di vita è normale. *Autore: Dott. L. Faivre-Olivier (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia acro-toraco-vertebrale ORPHA957

MIM: 102510

La displasia acro-toraco-vertebrale è una displasia scheletrica caratterizzata dalla fusione delle ossa carpali e tarsali associata ad anomalie delle dita dei piedi e delle mani (polidattilia preassiale delle mani e/o dei piedi, sindattilia delle dita delle mani e dei piedi, ipoplasia e disgenesia delle ossa metatarsali). È stata descritta in meno di 30 pazienti appartenenti a tre famiglie non consanguinee. Altri segni clinici sono prominenza dello sterno con pectus excavatum di grado variabile, spina bifida occulta lombosacrale, lievi anomalie craniofacciali e lieve deficit cognitivo. Questa sindrome è trasmessa come carattere autosomico dominante a penetranza completa. Il gene causativo è stato mappato nella regione cromosomica 2q36. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia ad "ali d'angelo" delle epifisi falangee ORPHA63442

MIM: 105835

La displasia ad "ali d'angelo" delle epifisi falangee (ASPED) è una forma di displasia epifisaria multipla caratterizzata, dal punto di vista radiologico, da falangi medie ad "ali d'angelo", profilo metacarpo-falangeo caratteristico e modificazioni delle epifisi dell'anca. La prevalenza non è nota, ma l'ASPED è una malattia rara con meno di 20 casi noti; tuttavia, è probabilmente sottodiagnosticata. Le falangi medie ad "ali d'angelo" sono un difetto scheletrico isolato, simile a quello osservato nelle malattie non sindromiche con epifisi a forma di cono tipo 12. Le caratteristiche cliniche dell'ASPED non sono confinate alle mani e la descrizione originale riguardava l'associazione, in varia combinazione, di falangi ad "ali d'angelo", la displasia delle anche e l'ipodonzia. La statura dei pazienti può essere bassa o normale. L'osteoartrite delle anche può essere significativa ed è caratterizzata da dolore acuto e intermittente all'anca. È stata descritta un'eruzione tardiva dei denti decidui e degli incisivi inferiori primitivi permanenti. L'ipodonzia è stata osservata in 4 pazienti in un gruppo di 7, mentre nella popolazione generale è presente nell'1,6-9,6% delle persone. L'ASPED è causata dalle mutazioni del gene CDMP1 (cromosoma 20q11.2) ed è trasmessa come carattere autosomico dominante. Le indagini diagnostiche si ba-

sano sulle radiografie dello scheletro e l'analisi molecolare di CDMP1. La diagnosi differenziale si pone con la brachidattilia tipo C. Può essere richiesto un trattamento ortopedico, ma la prognosi è buona. *Autore: Dott. M. Holder-Espinasse (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia aritmogena del ventricolo destro

ORPHA247

MIM: 107970

La displasia aritmogena del ventricolo destro (D/ARVD) è una cardiopatia del muscolo cardiaco, caratterizzata clinicamente da aritmie ventricolari pericolose per la vita dei pazienti. La prevalenza è stimata tra 1/2500 e 1/5000. La D/ARVD è una delle cause principali di morte improvvisa nei giovani e negli atleti. La malattia consiste in una distrofia geneticamente determinata del miocardio del ventricolo destro, che viene sostituito da un tessuto grasso-fibroso di tale entità da causare aneurismi del ventricolo destro. Il quadro clinico può comprendere: una fase subclinica, che ha come unico sintomo d'esordio la fibrillazione ventricolare; i disturbi del sistema elettrico, con palpitazioni e sincope, dovuti a una tachiaritmia che origina nel ventricolo destro; un'insufficienza della pompa ventricolare o del ventricolo destro, talmente grave da richiedere il trapianto. Il gene-malattia codifica per le proteine delle giunzioni cellulari meccaniche (placoglobina, placofilina, desmogleina, desmocolina, desmoplakina) ed è responsabile del rimodellamento dei dischi intercalari. È stata riscontrata la ricorrenza familiare con trasmissione autosomica dominante e penetranza variabile. Sono state anche osservate forme recessive associate a cheratoderma palmoplantare e capelli lanosi. La diagnosi clinica può essere posta attraverso la dimostrazione di alterazioni funzionali e strutturali del ventricolo destro, anomalie della depolarizzazione e della ripolarizzazione, aritmie con le caratteristiche morfologiche del blocco di branca sinistro e sostituzione grasso-fibrosa sulle biopsie endomiocardiche. Gli strumenti di elezione per l'imaging sono l'ecografia bidimensionale, l'angiografia e la risonanza magnetica, che rivelano le anomalie strutturali e funzionali. La mappa elettroanatomica permette di individuare le aree a basso voltaggio corrispondenti a un'atrofia del miocardio, con sostituzione grasso-fibrosa. Le principali diagnosi differenziali si pongono con la tachicardia idiopatica del tratto d'efflusso del ventricolo destro, la miocardite, la cardiomiopatia dilatativa e la sarcoidosi. Sono possibili solo la terapia palliativa con farmaci antiaritmici, l'ablazione via catetere e l'impianto di un defibrillatore cardioverter. I maggiori fattori di rischio per una prognosi infausta sono la giovane età, i precedenti familiari di morte improvvisa giovanile, un QRS maggiore o uguale a 340 ms, l'inversione dell'onda, il coinvolgimento del ventricolo sinistro, la tachicardia ventricolare, la sincope e un precedente arresto cardiaco. Lo screening per l'idoneità all'attività sportiva si è dimostrato efficace per diagnosticare i pazienti asintomatici e l'astensione dall'attività sportiva permette di mantenere in vita i giovani atleti, riducendo sostanzialmente l'incidenza della morte improvvisa. *Autori: Prof. G. Thiene, Prof. D. Corrado e Prof. C. Basso (novembre 2007)*. Tratto da Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:45.

Associazioni

GECA - Associazione Giovani e Cuore Aritmico - ONLUS

Displasia arterioepatica

Vedere: Sindrome di Alagille

Displasia atriodigitale

Vedere: Sindrome di Holt-Oram

Displasia campomelica

ORPHA140

MIM: 114290

La displasia campomelica è una malattia molto rara caratterizzata da un'associazione variabile tra anomalie scheletriche (ossa lunghe incurvate e sottili, anomalie del bacino e del torace, undici paia di costole invece delle normali dodici) e anomalie extrascheletriche (dismorfismi facciali, palatoschisi, ambiguità sessuale o inversione sessuale in due terzi dei maschi genetici e malformazioni cardiache, cerebrali e renali). La prevalenza alla nascita è circa 1/300000. La sindrome si associa alle anomalie del gene SOX9 (localizzato in 17q24) dovute alla ricombinazione cromosomica che coinvolge questo locus (che si verifica nel gene o nelle regioni adiacenti) e alla mutazione eterozigote de novo di questo gene. La diagnosi è generalmente posta nel periodo prenatale (nel corso di un'ecografia nel secondo trimestre) e si basa sull'osservazione di un ritardo della crescita associato ad anomalie scheletriche, come la curvatura anomala delle costole e lo pseudoermafroditismo maschile. Un esame genetico prenatale può essere effettuato mediante l'amniocentesi o sui villi coriali se si sospetta la diagnosi o nei casi familiari in cui è stata rilevata un'anomalia cromosomica. Sono stati descritti pochi casi di una variante di questa sindrome, la "displasia campomelica acampomelica", che si distingue per l'assenza di incurvature nelle ossa lunghe. I neonati che soffrono della displasia campomelica spesso muoiono subito dopo la nascita a causa dell'insufficienza respiratoria, ma il 5-10% sopravvive. Possono insorgere delle complicazioni quando i pazienti invecchiano, come la cifoscoliosi, le infezioni respiratorie ricorrenti, la perdita dell'udito, le difficoltà di apprendimento che variano da leggere a discrete, la bassa statura e la dislocazione dell'anca. Il trattamento è sintomatico. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della displasia campomelica (gene SOX9)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della displasia campomelica

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Displasia ceca, tipo metatarsico

ORPHA137678

MIM: 609162

La displasia ceca tipo metatarsico è una forma di displasia scheletrica caratterizzata da grave artropatia a esordio nell'infanzia e ipoplasia/diplasia delle dita dei piedi III, IV e/o V. Sono stati descritti meno di 20 pazienti, compresi diversi soggetti appartenenti a cinque famiglie della Repubblica Ceca. La statura e l'intelligenza sono normali. Le radiografie rivelano platispondilia, irregolarità delle placche terminali delle vertebre, deformità delle teste femorali, displasia del bacino e spazi intervertebrali stretti. La trasmissione è autosomica dominante e in diversi pazienti sono state individuate mutazioni del gene COL2A1. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia cerebro-facio-toracica

ORPHA1394

MIM: 213980

La displasia cerebro-facio-toracica o sindrome di Pascual-Castroviejo tipo 1 è una sindrome rara caratterizzata da dismorfismi facciali, ritardo mentale e anomalie costovertebrali. Sono stati descritti 13 casi. I dismorfismi comprendono la brachicefalia, l'ipertelorismo, la sella nasale piatta, il filtro largo, la bocca triangolare e la micrognazia. Spesso è stata osservata una sinofria e i capelli sono impiantati in basso sul-

la nuca. Sono sempre presenti anomalie costovertebrali con costole corte, bifide o fuse, ponti ossei che uniscono gli archi posteriori di alcune costole, emivertebre. Il ritardo mentale è costante, di grado variabile con possibili anomalie cerebrali: atrofia corticale, ipoplasia del corpo calloso e del verme cerebellare. È molto probabile che la malattia sia ereditaria, trasmessa come carattere autosomico recessivo. È possibile la diagnosi prenatale mediante il monitoraggio ultrasonografico delle malformazioni cerebrali, costali o vertebrali. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia cleidocranica

Vedere: Disostosi cleidocranica

Displasia condroectodermica

Vedere: Sindrome di Ellis-Van Creveld

Displasia cranio-cerebello-cardiaca

Vedere: Sindrome 3C

Displasia craniodiafisaria

ORPHA1513

MIM: 218300

La displasia craniodiafisaria (CDD) è un rara osteopatia sclerosante, descritta in meno di 20 casi. L'espressione fenotipica è variabile. L'iperostosi e la sclerosi massiva generalizzata, in particolare del cranio e delle ossa facciali, possono causare grave deformità. Il decorso clinico si caratterizza per l'ispessimento progressivo della calotta cranica, l'invasione dei forami cranio-facciali e dell'encefalo a livello dei quali si verifica una deposizione continua di osso. La compressione dei nervi cranici del forame magno e dei contenuti intracranici causa spesso cecità, perdita dell'udito, diplegia facciale, epilessia e ritardo mentale. La stenosi del canale cervicale può portare tardivamente a tetraparesi. Le ossa lunghe presentano iperostosi e sclerosi delle diafisi espanse e alcune volte un difetto di rimodellamento nelle metafisi. Le coste, le clavicole e il bacino possono manifestare sclerosi e difetti di rimodellamento, ma appaiono meno gravemente coinvolti. L'esame istopatologico delle ossa evidenzia un aumento del numero degli osteoblasti e la biopsia delle ossa parietali mostra che le cavità mastoidee, il canale auricolare esterno e la cavità dell'orecchio medio possono avere dimensioni ridotte a causa dell'iperostosi. Gli ossicini dell'orecchio possono essere deformati dall'iperaccrescimento osseo, con conseguenti alterazioni secondarie della conduzione dell'aria. La disfunzione dei nervi facciali può essere dovuta a un danno meccanico delle fibre nervose e/o a un difetto della vascolarizzazione secondario all'iperostosi. Spesso è presente un'ostruzione nasolacrimale. È necessaria la stretta sorveglianza per gestire la progressione della malattia e la risonanza magnetica deve fare parte del protocollo per la valutazione dei pazienti. Nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento chirurgico in una determinata fase della malattia, tenendo presente che i pazienti con CDD manifestano problemi all'anestesia, in particolare difficoltà di gestione delle vie aeree, e all'intubazione tracheale. La compressione dell'encefalo, con segni e sintomi di un aumento della pressione intracranica, possono essere gestiti con la craniectomia da decompressione e l'allargamento della fossa cranica anteriore e media. I vantaggi della correzione chirurgica della stenosi delle coane, il rimodellamento cranio-facciale e la dacrio-cisto-rinostomia non durano nel tempo. Può essere necessaria la decompressione delle orbite e del nervo ottico in caso di papilledema. Tuttavia la ricostituzione dei canali ottici ossei è rapida e il papilledema può riformarsi. Il trattamento a lungo termine consiste nel controllo della apposizione ossea rapida e anomala. La terapia con calcitriolo/calcitonina e una dieta a basso apporto di calcio o con prednisone possono

modificare la progressione clinica della malattia. È essenziale il riconoscimento precoce di questa malattia, in quanto la terapia indirizzata al difetto osseo sottostante ha elevate possibilità di successo se iniziata durante l'infanzia. La maggior parte dei casi di CDD è sporadica, ma in un caso è stata osservata una apparente trasmissione dominante da madre a figlia, con un grado di iperostosi e sclerosi più elevato rispetto a quello descritto in altri pazienti, con displasia craniodiafisaria e importante coinvolgimento metafisario. L'analisi molecolare del gene TGFB1 permette di escludere la diagnosi di malattia di Camurati-Engelmann. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia craniofacciale - epifisi a cono

ORPHA85168

Questa sindrome è caratterizzata da displasia craniofacciale, con epifisi a cono alle mani e ai piedi e sintomi neurologici simili a quelli della paralisi cerebrale. È stata descritta in una sola famiglia. Si trasmette con modalità autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia cranio-fronto-nasale

ORPHA1520

MIM: 304110

La displasia cranio-fronto-nasale è una patologia rarissima legata all'X, caratterizzata da anomalie della regione cranio-facciale, unghie irregolari, ritardo mentale e varie anomalie scheletriche e dei tessuti molli. Colpisce meno di 1/100.000 neonati. Un'analisi fenotipica dettagliata dimostra che le femmine presentano quadri clinici più gravi rispetto ai maschi, una caratteristica insolita per una patologia legata all'X. La maggior parte dei maschi presenta solo ipertelorismo. Le femmine mostrano displasia frontonasale (occhi iperdistanziati o ipertelorismo, naso piatto e largo con un solco verticale), craniosinostosi coronarica, con brachicefalia e bozze frontali. Le anomalie scheletriche possono comprendere spalle cascanti con clavicole displastiche, alluci larghi, pollici corti, brachidattilia, clinodattilia, segno del sandalo, dita delle mani e dei piedi lunghe, sindattilia, polidattilia, camptodattilia, scoliosi e iperlaxità articolare. Può essere presente anche microcefalia, asimmetria facciale, rime palpebrali rivolte verso il basso e l'esterno, capelli secchi, ricci e crespi, attaccatura a V dei capelli sulla fronte e bassa attaccatura sulla nuca, pterigio del collo, palato ogivale, labiopalatoschisi, malocclusione, anomalie degli ossicini dell'udito e sordità neurosensoriale. Occasionalmente si osservano anche ernia diaframmatica, pectus excavatum, scroto a "scialle", ipospadia e agenesia del corpo calloso. La sindrome è causata dalle mutazioni nel gene EFNB-1, che codifica per l'efrina-B1 e mappa su Xq3.1. La mappatura di un altro gene su Xp22 suggerisce eterogeneità genetica. È necessaria la consulenza genetica. Il rischio per una femmina affetta di trasmettere la malattia ad un figlio/figlia è del 50%. Un maschio affetto trasmette la malattia a tutte le figlie e a nessun figlio. Il trattamento della craniosinostosi è chirurgico con interventi successivi. Nel primo anno di vita vengono aperte le suture sinostotiche del cranio, per decomprimere il cervello e rimodellare il cranio, intervento che può essere indicato durante la crescita del bambino. L'ipertelorismo può essere corretto a partire dai 5 anni, quando il bambino prende coscienza del difetto. *Autori: Dott. A. Vogels e Prof. J.P. Fryns (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della displasia cranio-fronto-nasale (gene EFNB1)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare delle craniostenosi non sindromiche (geni FGFR1, FGFR2 e FGFR3)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della displasia cranio-fronto-nasale (gene EFNB1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Displasia cranio-fronto-nasale - anomalia di Poland

ORPHA1521

Displasia cranio-fronto-nasale - anomalia di Poland è una sindrome polimalformativa caratterizzata da craniosinostosi, anomalia di Poland, displasia cranio-fronto-nasale e anomalie genitali e delle mammelle. Sono stati descritti meno di 10 casi. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia cranio-lenticulo-suturale

ORPHA50814

MIM: 607812

La displasia cranio-lenticulo-suturale (CLSD), nota anche come sindrome di Boyadjev-Jabs, è caratterizzata dall'associazione specifica tra fontanelle ampie a saldatura tardiva, ipertelorismo, cataratta a esordio precoce e displasia scheletrica generalizzata. È stata originariamente descritta in 21 soggetti di una famiglia dell'Arabia Saudita, ma recentemente sono stati riportati 6 nuovi casi appartenenti a una stessa famiglia consanguinea e un soggetto non consanguineo. I pazienti mostrano capelli anomali, fronte bombata, iperpigmentazione con emangioma capillare sulla fronte, macrocefalia, ipertelorismo significativo, naso largo e prominente. Inoltre, i pazienti presentano cataratta con suture a Y diagnosticate all'età di 1-2 anni. Tutti i soggetti hanno una statura bassa proporzionata e uno sviluppo cognitivo normale. Presentano piedi piatti, ipermobilità articolare e dentizione anomala. I difetti scheletrici comprendono la scoliosi, le ali iliache strette e alte e i difetti dei corpi vertebrali. La fontanella anteriore non si ossifica completamente nell'età adulta. La trasmissione è di solito autosomica recessiva, ma non devono essere escluse altre modalità di trasmissione. La CLSD è stata mappata sul cromosoma 14q13-q21 e il gene-malattia è SEC23A. La CLSD deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti con fontanelle a chiusura tardiva. Il trattamento della malattia è sintomatico e la prognosi è buona. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia della dentina

ORPHA1653

MIM: 125400

La displasia della dentina è una malattia ereditaria della formazione della dentina, caratterizzata da un aspetto normale della dentina, della corona, associato a obliterazione della polpa, formazione difettosa della radice e tendenza alle lesioni ossee alveolari periferiche, in assenza di una causa evidente. Questa malattia colpisce circa una persona ogni 100.000 e sono state individuate due varianti, tipo 1 e tipo 2, entrambe a eredità autosomica dominante. La displasia radicolare tipo 1 colpisce la dentizione primaria e permanentemente, si presenta con corone normali di lucidità regolare o lievemente ambrata, spazi anomali tra i denti, malposizionamento e grave mobilità dei denti. I denti possono cadere precocemente, per esfoliazione spontanea, da mancata formazione delle radici. Dal punto di vista radiografico, i denti presentano obliterazione della polpa e radici corte e smus-

sate. Gli apici dei denti colpiti possono essere trasparenti. In alcuni pazienti con displasia della dentina tipo 1 sono state riscontrate anomalie sclerotiche delle ossa dei polsi e delle mani. L'associazione tra questi difetti, definita displasia della dentina con ossa sclerotiche, è stata osservata in una famiglia di quattro generazioni, nella quale veniva ereditata come carattere autosomico dominante. La displasia della dentina tipo 2 sembra virtualmente identica alla dentinogenesi imperfetta tipo 2 per quanto riguarda la dentizione primaria che presenta discolorazione dei denti, da giallo-marrone a blu-grigio, e obliterazione della polpa. Tuttavia, nella displasia della dentina tipo 2 la dentizione permanente è normale, per quanto riguarda la forma e il colore della corona, oppure è solo lievemente decolorata, ma le radiografie evidenziano una forma anomala della polpa (camere a forma di cardo e pietre pulpali). Il difetto molecolare nella displasia della dentina tipo 1 non è noto. La displasia della dentina tipo 2 è dovuta a mutazioni nel gene che codifica per la sialofosfoproteina DSPP (4q21.3) della dentina e perciò è allelica alla dentinogenesi imperfetta tipo 2 di Shields (DG1). La presa in carico di questa malattia è basata sulla cura orale preventiva, l'igiene orale meticolosa, visite regolari dal dentista, il mantenimento della dentizione primaria e permanente e la riabilitazione protesica. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia della testa del femore, tipo Meyer

ORPHA168621

La displasia della testa del femore tipo Meyer è una forma non grave e localizzata di displasia scheletrica, caratterizzata da ossificazione ritardata e irregolare dell'epifisi della testa del femore. La prevalenza non è nota. Questa condizione viene scoperta spesso casualmente durante l'infanzia (2-3° anno di vita). È spesso bilaterale, sebbene possa avere un'espressione asimmetrica. I sintomi clinici comprendono l'andatura barcollante, il ginocchio valgo, il dolore ai fianchi e la limitazione dei movimenti, che sono per lo più transitori; la maggior parte dei pazienti è asintomatica. In alcuni casi, è stata riportata la risoluzione del quadro clinico, in assenza di trattamento, all'età di 6 anni; in altri è stata osservata una deformazione permanente (appiattimento) della testa del femore, che può costituire l'espressione minima di una displasia epifisaria multiplica. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia delle anche, tipo Beukes

ORPHA2114

MIM: 142669

La displasia delle anche tipo Beukes (DFAB) è un'anomalia ereditaria dello scheletro, caratterizzata da osteoartropatia degenerativa prematura dell'articolazione dell'anca. Questa condizione viene classificata nel gruppo delle displasie spondiloeipifisarie, per la presenza di alcune alterazioni minori della colonna vertebrale. Il nome di questa displasia deriva dalla famiglia olandese-africana nella quale è stata originariamente descritta. Il sintomo principale è il dolore a livello dell'articolazione dell'anca. Di solito insorge durante l'infanzia, prima dei 2 anni, ma può manifestarsi anche successivamente, in un caso addirittura all'età di 35 anni. Nella maggior parte delle persone affette, il decorso della malattia è progressivo, fino a diventare fortemente invalidante nei giovani adulti. Le prime alterazioni radiologiche consistono nell'allargamento del collo femorale, nella comparsa tardiva dei centri di ossificazione secondaria della testa del femore e nell'aspetto irregolare della linea epifisaria prossimale del femore. I segni dell'osteoartrosi degenerativa (cisti periarticolari, sclerosi periarticolari,

allargamento dello spazio articolare) sono evidenti e progressivi fin dalla prima infanzia o dalla metà dell'infanzia. Negli stadi più avanzati il segno principale è la coxa vara. Lo stato generale è buono, l'altezza non è significativamente ridotta e non è presente nessun segno extra-scheletrico. La presa in carico comprende il trattamento del dolore (analgesici, antinfiammatori non steroidei). Può essere necessaria una terapia ortopedica chirurgica. La malattia è stata descritta in estese famiglie che vivono in Sud Africa. La ricorrenza familiare suggerisce un'ereditarietà autosomica dominante, per la presenza di numerosi casi di trasmissione maschio-maschio. Il gene-malattia mappa in una regione di 11 cM sul cromosoma 4q35, ma non è escluso che sia localizzato nella banda 4q12. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia delle valvole mitrali

Vedere: Displasia valvolare congenita

Displasia diafisaria - anemia

Vedere: Displasia ematodiafisaria di Ghosal

Displasia diafisaria progressiva

Vedere: Sindrome di Camurati-Engelmann

Displasia diastrotica

Vedere: Nanismo diastrotico

Displasia di De la Chapelle

Vedere: Atelosteogenesi 2

Displasia di Greenberg

ORPHA1426

MIM: 215140

La displasia di Greenberg è una displasia scheletrica rara e letale, caratterizzata da idrope fetale, arti corti e anomala calcificazione condro-ossea. Finora sono stati pubblicati meno di 10 casi. La malattia è caratterizzata da letalità precoce in utero e i feti affetti non sopravvivono. I segni principali comprendono l'idrope fetale, il nanismo grave con arti corti e la marcata disorganizzazione della calcificazione condro-ossea. Possono essere presenti anomalie del viso, igroma cistico, incompleta lobatura del polmone, ipoplasia polmonare, ematopoiesi extramidollare, malrotazione intestinale e polidattilia. Le anomalie radiologiche comprendono l'aspetto "tarlato" delle ossa lunghe, la platispondilia accentuata con centri multipli di ossificazione anomala, l'ossificazione ectopica delle costole, dello sterno, del bacino e delle epifisi e l'ossificazione anomala del cranio. La caratterizzazione istologica dimostra la disorganizzazione accentuata dell'architettura cartilaginea, la mancata formazione delle colonne cartilaginee, calcificazioni nodulari della cartilagine e isole di cartilagine intorno all'osso. La displasia di Greenberg si associa ad un'anomalia della biosintesi del colesterolo. È ereditata come carattere autosomico recessivo. Il gene-malattia è stato recentemente identificato nel gene che codifica per il recettore della lamina B (gene LBR), un membro della famiglia della sterolreduttasi. Le mutazioni di LBR sono responsabili dell'anomalia di Pelger-Huët (PHA), ma in questo caso la trasmissione è autosomica dominante. La PHA è caratterizzata da ipobulazione dei nuclei dei granulociti e da una anomala struttura della cromatina nei granulociti. È stato suggerito che le mutazioni omozigoti di LBR siano responsabili di fenotipi distinti, che variano da moderati (omozigosi da PHA) a gravi (displasia scheletrica di Greenberg) in base all'eterogeneità allelica. La diagnosi ecografica prenatale alla 20ª settimana di gestazione

di solito rivela polidramnios, idrope fetale, arti eccessivamente corti e igroma cistico. L'analisi del profilo degli steroli può rappresentare un utile strumento diagnostico e può essere utilizzata per la diagnosi prenatale, come la diagnosi molecolare, nei casi in cui la mutazione presente nella famiglia sia nota. La displasia di Greenberg deve essere considerata nella diagnosi differenziale dei casi di idrope fetale grave (si veda questo termine) e di focomelia, evidenziati con l'ecografia prenatale. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2007)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Displasia di Pacman

ORPHA1952

MIM: 167220

Questa sindrome è caratterizzata da epifisi punteggiate e iperattività osteoclastica. È stata descritta in meno di 10 pazienti ma sembra essere sottodiagnosticata. Dal punto di vista radiologico è caratterizzata da una significativa "punteggiatura" della parte inferiore della colonna vertebrale e delle ossa lunghe e da apposizioni periostali. I pazienti presentano anche metacarpi corti. La sindrome può essere ereditata come carattere autosomico recessivo. La diagnosi differenziale si pone con la mucopolidiosi tipo 2. Per ottenere una diagnosi definitiva, è necessario ricercare l'accumulo di lisosomi mediante microscopia elettronica, oppure effettuare un dosaggio enzimatico. La ricorrenza familiare può essere facilmente diagnosticata con l'ecografia prenatale. Si tratta di una displasia scheletrica letale. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia di Schneckenbecken

ORPHA3144

MIM: 269250

La displasia di Schneckenbecken (o condrodiplosia con bacinio a chiocciola) è una displasia prenatale letale spondilodiplosica. Sono noti meno di 20 casi. Il segno radiologico caratteristico è la forma a chiocciola dell'osso iliaco che è ipoplastico. Altri segni clinici sono l'ipoplasia e l'appiattimento dei corpi vertebrali, l'accorciamento delle costole, la brevità e l'allargamento delle fibule, la brevità delle ossa lunghe, che sono allargate a forma di manubrio, l'ossificazione precoce del tarso. La sindrome è causata da mutazioni con perdita di funzione del gene SLC35D1 (1p32-p31) e si trasmette con modalità autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia di Singleton-Merten

ORPHA85191

MIM: 182250

La displasia di Singleton-Merten è caratterizzata da displasia dei denti, progressiva calcificazione dell'aorta toracica, stenosi aortica calcifica, osteoporosi ed espansione delle cavità midollari delle ossa della mano. Sono stati osservati 4 pazienti (maschi e femmine) non consanguinei e diversi membri affetti

(maschi) in un'unica famiglia. Altre caratteristiche sono la debolezza muscolare, l'atrofia e le eruzioni cutanee psoriasiformi croniche. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia dissegmentaria - glaucoma

ORPHA1804

MIM: 601561

Questa sindrome è caratterizzata dalla displasia di Kniest, anomalie della colonna e nanismo grave. È stato osservato anche glaucoma. La sindrome è stata osservata in 2 bambini non consanguinei. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia di Stuve-Wiedemann

Vedere: Sindrome di Stuve-Wiedemann

Displasia dolicospondilica

Vedere: Sindrome 3M

Displasia ectodermica anidrotica - immunodeficienza

- osteopetrosi - linfedema

ORPHA69088

MIM: 300301

Questa sindrome è caratterizzata da immunodeficienza grave, osteopetrosi, linfedema e displasia ectodermica anidrotica. È stata descritta in alcuni pazienti maschi non consanguinei, nati da madri affette da incontinenza pigmenti moderata. I primi 2 bambini descritti sono morti prima dei 3 anni in seguito alle infezioni multiple da cocchi Gram-positivi, bacilli Gram-negativi, microrganismi e funghi. La sindrome è classificata come osteopetrosi legata all'X ed è dovuta alle mutazioni del gene di IKBKG (NEMO) (Xq28). *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2009)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica
AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS
Libera Associazione "SOS Linfedema"

Displasia ectodermica anidrotica legata all'X

Vedere: Sindrome di Christ-Siemens-Touraine

Displasia ectodermica anidrotica - schisi labiale

Vedere: Sindrome di Rapp-Hodgkin

Displasia ectodermica - assenza dei dermatoglifi

Vedere: Sindrome di Basan

Displasia ectodermica - cecità

ORPHA1806

MIM: 268320

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale, cecità secondaria a malformazioni oculari (microftalmia, microcornea e sclerocornea), bassa statura, dismorfismi (setto nasale stretto, orecchie prominenti), ipotricosi e denti allineati male. È stata descritta in 2 ragazzi (fratello e sorella) e si trasmette probabilmente come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Displasia ectodermica con denti da latte, tipo Turpenny

ORPHA69083

MIM: 601345

Questa sindrome è caratterizzata da ipo- o oligodontia e acanthosis nigricans. È stata descritta in una famiglia nella quale se ne seguiva su 4 generazioni. Generalmente, insorge durante l'adolescenza. Inoltre, sono presenti anche alterazioni dei capelli (peli e capelli radi). La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Displasia ectodermica - ectrodattilia - distrofia maculare

Vedere: Sindrome EEM

Displasia ectodermica idrotica

Vedere: Sindrome di Clouston

Displasia ectodermica idrotica, tipo Halal

ORPHA1809

È nota un'unica segnalazione di displasia ectodermica idrotica, in 4 persone di una famiglia di 2 generazioni. Entrambi i sessi erano affetti e presentavano tricodisplasia con assenza delle sopracciglia e delle ciglia; i denti erano normali; era presente onicodisplasia (anomalie delle unghie), sudorazione normale, lieve retrognazia, anomalie dei dermatoglifi e ritardo mentale. Altri segni clinici variabili comprendevano le irregolarità del ciclo mestruale, la prominenza delle orecchie, il palato ogivale, le macchie caffelatte, la cheratosi pilare, i capezzoli soprannumerari e la lieve ipoacusia. Questa condizione è stata classificata come displasia ectodermica, nel sottogruppo 1-3 (trico-onichiale) del gruppo A, secondo la classificazione di Freire-Maia ed è trasmessa con modalità autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2005)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Displasia ectodermica ipoidrotica, forma recessiva

ORPHA248

MIM: 224900

Questa forma rara di displasia ectodermica ipoidrotica o anidrotica si trasmette con modalità autosomica recessiva. I sintomi clinici sono analoghi, in entrambi i sessi, a quelli che compaiono, solo nei maschi, nella forma legata al cromosoma X: diminuzione o assenza della sudorazione, intolleranza al calore, capelli secchi e diradati, cute molto sottile, ipodontia o anodontia, dismorfismi facciali caratteristici e, frequentemente, patologia oculare, gastrointestinale o polmonare. La diagnosi si basa sugli esami clinici, radiologici e istologici e sul test del sudore. La terapia è preventiva e consiste nell'evitare gli sforzi e il calore e nel suggerire una protesi dentaria. *Autore: Dott. C. Blanchet-Bardon (aprile 2002)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Displasia ectodermica ipoidrotica - ipotiroidismo - discinesia ciliare

ORPHA1882

MIM: 225050

Questa sindrome è caratterizzata da alopecia, distrofia ungueale, complicazioni oculari, disfunzione tiroidea (ipotiroidismo primitivo), ipoidrosi, efelidi, enteropatia e infezioni delle vie respiratorie da discinesia ciliare, da cui l'acronimo sindrome

ANOTHER, utilizzato in alternativa per indicare questa condizione. È stata descritta in 3 pazienti (due fratelli e una ragazza non correlata). Si trasmette come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Displasia ectodermica ipoidrotica legata all'X

Vedere: Sindrome di Christ-Siemens-Touraine

Displasia ectodermica

- fragilità cutanea

ORPHA69086

MIM: 604536

La displasia ectodermica - fragilità cutanea (EDSFS) è una genodermatosi rara. Fino a oggi è stata descritta in meno di 10 pazienti. Sul piano clinico, la malattia si manifesta con fragilità cutanea, distrofia ungueale e ipercheratosi sul palmo delle mani e sulla pianta dei piedi. Alla nascita, i pazienti presentano cute rosea con vesciche. Nei primi giorni di vita, sviluppano un'eruzione bollosa più grave con desquamazione del viso, degli arti e dei glutei. I capelli sono corti e radi, le unghie sono sottili e distrofiche. I segni della fragilità cutanea comprendono lesioni e vesciche indotte da traumatismi, comprese le vesciche sulla pianta dei piedi dopo stazione eretta protratta o dopo lunghe camminate. La malattia è dovuta alla mutazione del gene PKP1, localizzato su 1q32, che codifica per la placcofilina 1, una componente essenziale della placca desmosomiale. Si trasmette come carattere autosomico recessivo. L'esame microscopico della cute ha dimostrato che la disadesione e l'acantolisi (il venire meno dell'allineamento cellulare) è causato da una riduzione del numero dei desmosomi, che sono piccoli e ipoplastici (complessi intercellulari giunzionali) e che la discheratosi è causata dal distacco, dai desmosomi, dei filamenti intracellulari di cheratina. La EDSFS ha beneficiato dei progressi nella diagnosi prenatale delle genodermatosi durante gli ultimi 25 anni. In assenza di cura, la diagnosi preimpianto può offrire una diagnosi accurata nelle famiglie con un precedente figlio affetto. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Displasia ectodermica

- sordità neurosensoriale

ORPHA1883

MIM: 224800

Questa sindrome è caratterizzata da displasia ectodermica idrotica, sordità neurosensoriale e contratture del quinto dito. È stata descritta in una coppia fratello-sorella, figli di genitori consanguinei. La femmina presentava anche scoliosi toracica. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2007)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Displasia ectodermica, tipo "puro" capelli-unghie

ORPHA69084

MIM: 602032

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra onico-distrofia e ipotricosi grave, localizzata soprattutto a livello del cuoio capelluto, ma anche alle sopracciglia e alle ciglia. Sono stati descritti meno di 20 casi. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Displasia ematodifisaria di Ghosal

ORPHA1802

MIM: 231095

La displasia ematodifisaria di Ghosal (GHDD) è una malattia rara caratterizzata da un aumento della densità ossea (in particolare nelle diafisi) e da anemia non rigenerativa sensibile ai corticosteroidi. La prevalenza esatta non è nota. La GHDD è stata osservata in famiglie non consanguinee di origine indiana e medio-orientale e si associa alle mutazioni del gene TBXAS1 (che codifica per la trombassano-sintasi). La GHDD è trasmessa come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia epifisaria

- microcefalia - nistagmo

ORPHA1824

MIM: 226960

La displasia epifisaria - microcefalia - nistagmo (sindrome di Lowry-Wood) è caratterizzata dall'associazione tra displasia epifisaria, bassa statura, microcefalia e, nei primi pazienti descritti, nistagmo congenito. Finora sono stati osservati meno di 10 casi. È stato riportato anche deficit cognitivo di grado variabile. Altri segni occasionali comprendono la retinite pigmentosa (si veda questo termine) e il ginocchio varo. La trasmissione sembra essere autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia epifisaria multipla

ORPHA251

Le displasie epifisarie multiple (MED/EDM) sono caratterizzate da anomalie delle epifisi, che causano dolore articolare precoce, osteocondriti ricorrenti e artrosi precoce. Le EDM sono un gruppo eterogeneo di malattie a espressione variabile, classificate come MED/EDM 1-6. La prevalenza media è stimata in circa 1/20.000. La EDM1 è la forma meglio definita clinicamente ed è caratterizzata all'esordio da andatura ondeggiante, dolore e moderata bassa statura. La complicazione maggiore è l'artrosi precoce dell'anca. La EDM1 è trasmessa come carattere autosomico dominante ed è causata dalle mutazioni nel gene (COMP; 19p13.1), che codifica per la proteina oligomerica della matrice cartilaginea. Altre forme di EDM a eredità dominante non sono altrettanto bene caratterizzate a livello clinico, ma in alcuni casi sono state identificate mutazioni patogenetiche nei geni che codificano per diversi componenti della matrice extracellulare cartilaginea: COL9A2 (1p33-p32.2) nella EDM2, COL9A3 (20q13.3) nella EDM3, COL9A1 (6q13) nella EDM6 (EDM da anomalie del collagene 9), MATN3 (2p24-p23) nella EDM5. È stata descritta una forma atipica di EDM (EDM4), caratterizzata da piede torto e rotula a doppio contorno, trasmessa come carattere autosomico recessivo causato da mutazioni nel gene SLC26A2 (5q32-q33.1). Alcune forme di displasia sono limitate in particolare alle epifisi femorali (displasia di Meyer). Inoltre, sono state descritte diverse altre sindromi caratterizzate dall'associazione tra EDM e altri segni clinici, come la miopia, la sordità e i dismorfismi facciali. La diagnosi si basa sui segni radiologici. Il trattamento comprende soprattutto la fisioterapia e la presa in carico ortopedica. È spesso necessaria la sostituzione dell'anca, anche se l'età dell'intervento è variabile. *Autore: Prof. M. Le Merrer (novembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della displasia epifisaria multipla (geni COMP, MATN3, SLC26A2, COL9A1, COL9A2, COL9A3)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA
Dr. PEDRINI Elena, Dr. SANGIORGI Luca

Displasia epifisaria multipla con displasia femorale prossimale grave

ORPHA166029

MIM: 609324

Vedere: Displasia epifisaria multipla

Displasia epifisaria multipla con fenotipo Robin

Vedere: Displasia epifisaria multipla, tipo Lowry

Displasia epifisaria multipla con miniepifisi

ORPHA166032

MIM: 609325

Vedere: Displasia epifisaria multipla

Displasia epifisaria multipla da anomalia del collagene IX

ORPHA166002

MIM: 120210

Vedere: Displasia epifisaria multipla

Displasia epifisaria multipla - diabete precoce

Vedere: Sindrome di Wolcott-Rallison

Displasia epifisaria multipla - macrocefalia - facies caratteristica

Vedere: Displasia epifisaria multipla, tipo Al Gazali

Displasia epifisaria multipla - miopia - sordità

Vedere: Displasia epifisaria multipla, tipo Beighton

Displasia epifisaria multipla, tipo 1

ORPHA93308

MIM: 132400

Laboratori

Diagnosi molecolare della displasia epifisaria multipla (gene COMP)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Displasia epifisaria multipla, tipo 4

ORPHA93307

MIM: 226900

Laboratori

Diagnosi molecolare della displasia poliepifisaria (forma recessiva; gene SLC26A2)

Università degli Studi di Pavia, PAVIA

Dr. FORLINO Antonella, Pr. ROSSI Antonio

Displasia epifisaria multipla, tipo 5

ORPHA93311

MIM: 607078

Vedere: Displasia epifisaria multipla

Displasia epifisaria multipla, tipo Al Gazali

ORPHA166024

MIM: 607131

Vedere: Displasia epifisaria multipla

Displasia epifisaria multipla, tipo Beighton

ORPHA166011

MIM: 132450

La displasia epifisaria multipla tipo Beighton è una displasia scheletrica caratterizzata da displasia epifisaria (di solito moderata) associata a miopia progressiva, assottigliamento della retina, cataratta, sordità di conduzione e dita corte. Questa condizione è stata descritta in una sola famiglia nella quale erano affetti la madre e tre dei quattro figli. È causata dalla mutazione del gene COL2A1 (12q13.11-q13.2) ed è trasmessa con modalità autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Vedere: Displasia epifisaria multipla

Displasia epifisaria multipla, tipo Lowry

ORPHA166016

MIM: 601560

Vedere: Displasia epifisaria multipla

Displasia epiteliale intestinale

ORPHA92050

MIM: 613217

La displasia epiteliale intestinale (IED), nota anche come enteropatia "a ciuffi", è un'enteropatia congenita associata a grave diarrea intrattabile, ad esordio precoce, che a volte esita in una insufficienza intestinale irreversibile. Al momento non sono disponibili dati epidemiologici; tuttavia, la prevalenza è stimata in circa 1/50.000-100.000 nati vivi nell'Europa occidentale. La prevalenza sembra essere più elevata nelle zone ad elevato grado di consanguineità e nei pazienti di origine araba. I neonati sviluppano una diarrea acquosa nei primi giorni di vita e la diarrea persiste anche quando l'intestino viene messo a riposo e viene instaurata una alimentazione parenterale. Alcuni neonati presentano anche atresia coanale rettale o esofagea. Si ritiene che l'IED sia dovuta ad una anomalia dello sviluppo e/o della differenziazione degli enterociti. È stata osservata una cheratite punteggiata non specifica in oltre il 60% dei pazienti. Gli esami istologici mostrano vari gradi di atrofia dei villi, scarsa o assente infiltrazione della lamina propria da parte di cellule mononucleate e specifiche anomalie istologiche, che interessano l'epitelio con una disorganizzazione degli enterociti superficiali e affollamento focale con distribuzione "a ciuffi". Sono stati descritti diversi segni specifici correlati, come l'accumulo anomalo di laminina e di eparansolfato-proteoglicano (HSPG) nella membrana basale, un aumento di espressione di desmogleina, alterazioni ultrastrutturali nei desmosomi e una anomala distribuzione delle molecole di adesione dell'integrina alfa2beta1. Un topo transgenico, nel quale è mutato il gene che codifica per il fattore di trascrizione Elf3, presenta segni morfologici simili a quelli della IED. La consanguineità dei genitori e/o la ricorrenza della malattia tra fratelli (maschi e femmine) suggeriscono una trasmissione autosomica recessiva, anche se non è stato ancora identificato il gene(i) causativo(i) e quindi non è disponibile la diagnosi prenatale. Alcuni neonati presentano un fenotipo meno grave. La gravità del malassorbimento intestinale (anche nei casi in cui venga instaurata una alimentazione enterale) rende molti pazienti dipendenti dall'alimentazione parenterale giornaliera a lungo termine, con il conseguente rischio di complicazioni. L'IED può evolvere fino alla necessità del trapianto intestinale. È importante che il trapianto sia eseguito prima della comparsa delle complicazioni gravi. *Autori: Dott. O. Goulet, Dott. J. Salomon, Dott. F. Ruemmele, Dott. N. Patey-Mariaud de Serres, Dott. N. Brosse (aprile 2007)*. Tratto da Intestinal epithelial dysplasia (Tufting enteropathy). Orphanet J Rare Dis. 2007;2:20.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia fibrosa dell'osso

ORPHA249

MIM: 607278

La displasia fibrosa dell'osso è una malattia scheletrica benigna non ereditaria congenita, nella quale l'osso viene sostituito da un tessuto simil-fibroso con osteogenesi precoce. La prevalenza non è facilmente definibile, in quanto spesso la malattia causa lesioni asintomatiche. Le lesioni ossee sono mono- o polistotiche e possono associarsi a dolore e fragilità ossea, a evoluzione verso le fratture. In alcuni pazienti o in alcuni siti ossei, le lesioni sono ipertrofiche e possono causare complicazioni neurologiche. La diagnosi si basa sull'imaging e, quando necessario, sull'esame istologico. Anomalie molecolari comuni, cioè le mutazioni attivanti il gene *GNAS*, che codificano la subunità alfa della proteina Gs nelle cellule bersaglio, causano alterazioni delle cellule dell'osso e il coinvolgimento delle altre cellule/tessuti che presentano la stessa anomalia molecolare (melanociti, cellule endocrine). Queste mutazioni interessano esclusivamente le cellule somatiche e pertanto non sono ereditarie: la diagnosi prenatale non è disponibile e la consulenza genetica è poco utile e serve soprattutto a rassicurare i pazienti. L'approccio terapeutico tipico è essenzialmente sintomatico (analgesici) e ortopedico (prevenzione e trattamento delle complicazioni scheletriche). Alcuni studi recenti si sono focalizzati sul pamidronato, che allevia rapidamente i dolori ossei nella maggior parte dei pazienti e aumenta progressivamente la mineralizzazione nelle aree osteolitiche in circa la metà dei casi. Sono comuni le anomalie del riassorbimento tubulare del fosfato, che devono essere trattate con una supplementazione di fosfato e calcitriolo. La prognosi è migliorata con i progressi nella terapia ma resta tuttora difficile da stabilire. *Autori: Prof. Ph. Orcel e Prof. R. Chapurlat (ottobre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia fronto-facio-nasale

Vedere: Disostosi fronto-facio-nasale

Displasia frontometafisaria

ORPHA1826

MIM: 305620

Associazioni

Fedra ONLUS

Displasia frontonasale

ORPHA250

MIM: 136760

La displasia frontonasale o sindrome della schisi mediana descrive un insieme di anomalie che colpiscono l'occhio, la fronte e il naso, associato a una disrafia mediofaciale. La prevalenza non è nota e la condizione è rara. Il quadro clinico è molto variabile; le caratteristiche principali sono l'ipertelorismo, la radice del naso ampia, l'assenza della punta del naso, il naso bifido e l'attaccatura a V dei capelli sulla fronte. Occasionalmente possono essere presenti appendici nasali accessorie, palatoschisi, anomalie oculari (coloboma, cataratta, microftalmia), sordità di conduzione, encefalocele basale e/o agenesia del corpo calloso. La maggior parte dei pazienti ha uno sviluppo mentale normale. La displasia frontonasale può essere sindromica, in quanto associata ad altre malformazioni: tetralogia di Fallot, agenesia della tibia, malformazioni dei padiglioni auricolari, macrostomia e malformazioni cerebrali. La presenza di ritardo mentale è più probabile nei casi in cui l'ipertelorismo è grave o è interessata la regione extracranica. L'eziologia non è nota, ma sembrerebbe legata a un difetto nello sviluppo embrionale della capsula nasale. La malattia è sporadica nella maggior parte dei casi. Sono stati descritti pochi casi familiari, per i quali può essere consigliata la consulenza genetica. L'ecografia pre-

natale può mettere in evidenza ipertelorismo, palatoschisi ed encefalocele. La presa in carico neonatale deve tenere conto di eventuali difficoltà orali e respiratorie. A seconda della gravità della sindrome, può essere giustificata la correzione chirurgica della regione craniofaciale in tempi successivi, a partire di solito dai 6-8 anni. Si possono ottenere buoni risultati estetici e funzionali. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia immuno-ossea di Schimke

ORPHA1830

MIM: 242900

La displasia immuno-ossea di Schimke (SIOD) è una malattia multisistemica caratterizzata da displasia spondiloeipifisaria, bassa statura disarmonica, dismorfismi facciali, immunodeficienza dei linfociti T e glomerulonefrite con sindrome nefrosica. Sono stati descritti circa 50 casi, appartenenti a entrambi i sessi, in assenza di differenze etniche o geografiche. Nel Nord America, la prevalenza della SIOD è stimata in circa un caso ogni 1-3 milioni di neonati. I segni clinici principali sono la displasia spondiloeipifisaria e la bassa statura, il difetto dell'immunità cellulare associato a un aumento della suscettibilità alle infezioni, che possono causare il decesso, e una sindrome nefrosica progressiva resistente agli steroidi, che esita nell'insufficienza renale allo stadio finale in quasi due terzi dei casi. L'ipertensione e la proteinuria sono sintomi comuni e precoci. Quasi tutti i pazienti presentano un deficit dei linfociti T, associato a un rapporto CD4/CD8 normale. Sono comuni le discromie cutanee iperpigmentate, i capelli sottili e la facies dismorfica (triangolare con sella nasale larga e infossata, naso stretto con punta allargata). Il quadro neurologico è caratterizzato da aterosclerosi e malattie cerebrovascolari, comprese le cefalee che simulano l'emigrania, l'ischemia cerebrale, la disfunzione cardiaca e il deficit cognitivo. Altri segni clinici sono l'ipotiroidismo, l'enteropatia e l'anemia normocitica o microcitica. La SIOD è una malattia autosomica recessiva dovuta alle mutazioni del gene *SMARCAL1*(2q35) che codifica per la proteina hHARP che rimodella la cromatina (nota anche come regolatore actina-dipendente associato alla matrice cromatinica correlata a SWI/SNF, sottofamiglia della proteina 1A-simile). La diagnosi si basa sugli esami clinici, biochimici e radiologici, che rivelano caratteristicamente osteopenia, appiattimento e deformazione ovoidale dei corpi vertebrali, ipoplasia delle teste femorali e dei tetti acetabolari. L'analisi molecolare è utile per confermare la diagnosi. La principale diagnosi differenziale si pone con l'ipoplasia cartilagine-capelli (si veda questo termine). Dato che la malattia interessa vari sistemi, la presa in carico richiede un approccio terapeutico multidisciplinare. Il trapianto dei reni è la terapia di elezione per l'insufficienza renale allo stadio finale. Tuttavia, a causa della coesistente malattia immunitaria, il trattamento immunosoppressivo successivo al trapianto comporta un elevato rischio di rigetto e di infezioni opportunistiche gravi. Nella maggior parte dei pazienti, le attese di vita si limitano all'infanzia o alla prima adolescenza, a causa degli ictus, delle infezioni, dell'insufficienza del midollo osseo e dell'insufficienza renale. Sopravvivono fino all'età adulta i pazienti affetti da forme più lievi e a esordio tardivo, che beneficiano della presa in carico dei sintomi renali. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2009)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Displasia iridea - ipertelorismo - sordità

ORPHA1831

MIM: 109120

Questa sindrome è caratterizzata da ipoplasia dell'iride, ipertelorismo oculare, ritardo psicomotorio, statura bassa, ipotonia e iperlassità articolare. Può essere presente una lieve sordità.

È stata descritta in 2 membri della stessa famiglia. Il tipo di trasmissione non è stato determinato con chiarezza ma non è stata osservata la trasmissione maschio-maschio. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia Kniest-simile, forma letale

ORPHA2347

MIM: 245190

Questa sindrome è una grave displasia scheletrica di tipo letale. È stata descritta in 2 fratelli (fratello e sorella) nati da genitori non consanguinei. È caratterizzata da ossa lunghe a forma di manubrio, associate a diafisi significativamente corte e anomalie metafisarie. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. Questa sindrome assomiglia, dal punto di vista radiologico e istologico, alla displasia di Kniest, ma se ne differenzia per il decorso clinico e il tipo di trasmissione. Entrambi i pazienti sono morti durante il periodo neonatale. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia mandiboloacrale

ORPHA2457

La displasia mandiboloacrale è caratterizzata da ritardo della crescita postnatale (chiusura tardiva delle fontanelle), anomalie craniofacciali e scheletriche, compresa l'ipoplasia della mandibola e delle clavicole, con mento sfuggente e spalle cascanti e pigmentazione a chiazze della cute. Sono state osservate anche anomalie dei denti, acro-osteolisi, rigidità articolare e bassa statura. Questi segni si possono associare alla perdita del tessuto adiposo degli arti e, a volte, ad invecchiamento precoce (progeria), con cute sottile, capelli radi e displasia ungueale. Sono state descritte due forme cliniche, che si differenziano per l'estensione della lipoatrofia: tipo A, nel quale è presente lipoatrofia parziale degli arti, e tipo B, nel quale la lipoatrofia è più generalizzata. La displasia mandiboloacrale è una sindrome molto rara, a trasmissione autosomica recessiva. Questa sindrome è causata da due possibili anomalie genetiche: mutazioni missenso omozigoti (Arg 527 His e Ala 529 Val) del gene LMNA e mutazione eterozigote composta del gene che codifica per l'endoproteasi ZMPSTE24, implicata nella maturazione della lamina A. È possibile che siano coinvolti anche altri loci. La lamina è una proteina dell'involucro nucleare, di cui non si conosce al momento con esattezza la funzione. Potrebbe interagire con la cromatina e un fattore di differenziazione degli adipociti. Le malattie causate dalle mutazioni del gene della lamina A/C mostrano un'espressione fenotipica molto eterogenea che comprende, oltre alle lipoatrofie parziali, alcune forme di distrofia muscolare e cardiaca (distrofia muscolare di Emery-Dreifuss; distrofia muscolare dei cingoli, LGND 1B, cardiomiopatia non ostruttiva), neuropatia di tipo Charcot-Marie-Tooth, sindromi dermatologiche, displasie acromandibolari e sindromi da invecchiamento precoce (progeria tipo Hutchinson-Gilford; si vedano questi termini). Queste ultime tre sindromi si associano ad una componente lipoatrofica. La diagnosi prenatale è teoricamente possibile, ma non è raccomandata, in considerazione della notevole eterogeneità fenotipica di queste condizioni. Tuttavia, una diagnosi precoce permette di escludere e trattare un'eventuale sindrome metabolica associata al quadro lipoatrofico. Il trattamento della sindrome metabolica fa riferimento ai protocolli utilizzati nelle forme insulino-resistenti: esercizio fisico, farmaci insulino-sensibilizzanti (metformina o glitazone) e insulina (o preferibilmente analoghi dell'insulina). Alcune sperimentazioni cliniche hanno mostrato l'efficacia della leptina nella cura delle sindromi lipoatrofiche, ma questa cura non è stata sperimentata nelle displasie mandiboloacrali. Il rischio di complicazioni cardiovascolari è alto, ma la prognosi a lungo termine non è nota. *Autore: Dott. M-C. Vantyghem (ottobre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della displasia mandiboloacrale
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare della displasia mandiboloacrale
IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Displasia mandiboloacrale con lipodistrofia, tipo A

ORPHA90153

MIM: 248370

Vedere: Displasia mandiboloacrale

Displasia mandiboloacrale con lipodistrofia, tipo B

ORPHA90154

MIM: 608612

Vedere: Displasia mandiboloacrale

Displasia maxillonasale, tipo Binder

Vedere: Sindrome di Binder

Displasia mesodermica

Vedere: Sindrome di Ellis-Van Creveld

Displasia mesomelica con peroni assenti e tibie triangolari

Vedere: Displasia mesomelica, tipo Savarirayan

Displasia mesomelica - fossette cutanee

ORPHA1835

Questa sindrome è caratterizzata da anomalie scheletriche e fossette cutanee. È stata descritta in 2 ragazzi. Il primo presentava displasia mesomelica delle estremità superiori e anomalie metaepifisarie agli arti inferiori. Il secondo ragazzo presentava sordità neurosensoriale e cataratta congenita, associata ad anomalie scheletriche. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*

Associazioni
RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Displasia mesomelica isolata dell'avambraccio

ORPHA2497

MIM: 191440

Questa sindrome è una displasia mesomelica isolata degli arti superiori. È stata descritta in 4 pazienti in due famiglie non correlate (due coppie padre/figlio, padre/figlia). I pazienti presentavano ipoplasia dell'ulna con grave incurvamento radiale e statura normale. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante con espressività variabile. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Associazioni
RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Displasia mesomelica, tipo Langer

ORPHA2632

MIM: 249700

La displasia mesomelica tipo Langer (DML) è caratterizzata da statura sproporzionatamente e gravemente bassa, associata all'accorciamento mesomelico e rizomelico degli arti inferiori e

superiori. La prevalenza non è nota, anche se finora sono stati riportati meno di 50 casi. La DML rappresenta una forma più grave rispetto alla discondrosteosi di Léri-Weill (DLW; si veda questo termine), caratterizzata da grave accorciamento delle ossa lunghe degli arti (che interessa entrambi i segmenti mediani e prossimali), deformazione della testa dell'omero, angolazione dei tre quarti prossimali del radio, distorsione carpale, accorciamento del collo del femore, agenesia o ipoplasia della metà prossimale del perone. In alcuni casi è stata osservata lieve ipoplasia della mandibola. A differenza della DLW, la deformità di Madelung (si veda questo termine) non è presente in modo caratteristico nella DML. È rara l'associazione con altre malformazioni e l'intelligenza è normale in quasi tutti i casi. La DML viene ereditata come carattere pseudoautosomico recessivo e si associa alle mutazioni omozigoti o eterozigoti composte e alle delezioni del gene SHOX (short stature homeobox), mappato sulla regione pseudoautosomica 1 (PAR1) dei cromosomi sessuali (Xp22.33 e Yp11.32), o a valle di PAR1 (dove si localizzano gli elementi enhancer di SHOX). La DML fa parte di uno spettro di malattie (che varia dalla DML grave alle malattie meno gravi, come la DLW, la deformità isolata di Madelung e la bassa statura idiopatica; si vedano questi termini), tutte associate alle anomalie di SHOX/PAR1. La prevalenza delle mutazioni di SHOX/PAR1 è stimata in 1/1000. La diagnosi della DML viene sospettata in base al quadro clinico e ai segni radiologici e può essere confermata dalle analisi molecolari (microsatelliti, FISH o, preferibilmente, MLPA per le delezioni in PAR1, HRM, DHPLC e/o sequenziamento del DNA per le mutazioni puntiformi, le piccole delezioni e inserzioni di SHOX). La diagnosi può essere sospettata anche mediante ecografia alla 20ª settimana di gravidanza e, a questo stadio, deve essere differenziata dal complesso femore-fibula-ulna (FFU) e dalla displasia mesomelica tipo Reinhardt-Pfeiffer (si veda nanismo mesomelico tipo Reinhardt-Pfeiffer). Deve essere offerta la consulenza genetica e le famiglie devono essere informate del fatto che le anomalie di SHOX/PAR1 sono trasmesse come carattere pseudoautosomico dominante. I figli di un paziente affetto hanno il 50% di possibilità di ereditare la mutazione. Se entrambi i genitori sono affetti da DLW, i discendenti hanno il 50% di possibilità di contrarre la DLW, il 25% di contrarre la DLM e il 25% di non contrarre nessuna delle due malattie. Tutti i figli di un paziente affetto da DLM e di un genitore non affetto ereditano la DLW. Sono disponibili i test genetici prenatali, ma la richiesta di test per queste malattie è poco comune, mentre è molto più frequente per la DLM. Non è disponibile un trattamento efficace per la DLM. La presa in carico medica per i bambini è sintomatica, inizia dalla nascita e continua fino all'età adulta. È essenziale un attento monitoraggio dell'altezza, del peso e della circonferenza della testa. Il nanismo e le deformità degli arti sono gravi, ma l'aspettativa di vita è normale. *Autore: Dott. K. Heath (maggio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della displasia mesomelica tipo Langer (gene SHOX)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare del morbo di Madelung (gene SHOX)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA

Dr. PEDRINI Elena, Dr. SANGIORGI Luca

Diagnosi di citogenetica molecolare delle sindromi collegate al gene SHOX

Ospedali Riuniti "Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi", ANCONA

Dr. DISCEPOLI Giancarlo

Displasia mesomelica, tipo Savarirayan ORPHA85170

MIM: 605274

La displasia mesomelica tipo Savarirayan è caratterizzata da grave ipoplasia delle tibie, che hanno una forma triangolare, e agenesia dei peroni. Sono stati descritti 2 casi sporadici.

Era anche presente lieve mesomelia degli arti superiori, allargamento della porzione prossimale dell'ulna, anomalie del bacino e marcata ipoplasia glenoide bilaterale. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia metafisaria di Pyle

Vedere: Malattia di Pyle

Displasia metafisaria - ipoplasia mascellare - brachidattilia

ORPHA2504

MIM: 156510

Questa sindrome è caratterizzata da displasia metafisaria associata a bassa statura e dismorfismi facciali (naso a becco, filtro corto, labbra sottili, ipoplasia mascellare, denti gialli distrofici) e anomalie acrali (brachimetacarpi del quinto metacarpo e/o brachimesofalangia delle dita II-V delle mani). È stata descritta in diversi soggetti su quattro generazioni di una famiglia franco-canadese. La sindrome è probabilmente trasmessa come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia metafisaria senza ipotricosi ORPHA1838

MIM: 250460

Le condrodiplosie metafisarie sono malattie scheletriche a espressività variabile, suddivise in varie forme rare, con pochi casi descritti per ciascun tipo. I pazienti mostrano nanismo con arti corti, dovuta a displasia scheletrica già evidente alla nascita, con mani corte e deformazione in varismo degli arti inferiori. Le radiografie mostrano anomalie metafisarie più evidenti alle ginocchia. Le epifisi sono arrotondate e allargate già nell'infanzia. Queste anomalie possono essere simili a quelle dell'ipoplasia della sindrome cartilagine-capelli tipo McKusick, senza ipotricosi o immunodeficienza. L'esame dei capelli al microscopio può comunque mostrare una riduzione del diametro del fusto pilifero. La malattia si trasmette con modalità autosomica recessiva. Gli autori hanno identificato quattro mutazioni nel gene RMRP (componente RNA dell'endoribonucleasi che processa l'RNA mitocondriale) localizzato in 9p21-p12. A queste mutazioni corrisponderebbero alterazioni metafisarie diverse. La displasia metafisaria recessiva senza ipotricosi può essere una variante allelica dell'ipoplasia della sindrome cartilagine-capelli di McKusick. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia metafisaria, tipo Braun-Tinschert

ORPHA85188

MIM: 605946

La displasia metafisaria tipo Braun-Tinschert consiste in una malformazione metafisaria con allargamento delle ossa lunghe, femori a forma di "matraccio di Erlenmeyer", allargamento e incurvamento del radio, grave deformità in varismo e esostosi piatte delle ossa lunghe a livello delle giunzioni metafisarie. È stata descritta in 4 famiglie tedesche originarie della stessa città in Boemia e in una bambina giapponese di 7 anni. La trasmissione è autosomica dominante. La malformazione a forma di "matraccio di Erlenmeyer" è anche un segno evocatore della displasia metafisaria autosomica recessiva di

Pyle (si veda questo termine). Le due malattie si distinguono in base alle modalità di trasmissione e alla presenza di una marcata deformazione in varismo della parte distale del radio nella displasia metafisaria tipo Braun-Tinschert. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia metatropica

Vedere: Nanismo metatropico

Displasia neuroectodermica, tipo Chime

Vedere: Sindrome di Zurich-Kaye

Displasia oculo-auricolo-vertebrale (OAV)

Vedere: Sindrome di Goldenhar

Displasia oculocerebrale

ORPHA2705

La displasia oculocerebrale associa microftalmia bilaterale (o microftalmia e criptoftalmia) e aplasia del nervo ottico che era monolaterale nei 2 casi, fratello e sorella, descritti. In uno dei casi era presente anche la cisti di Dandy-Walker. La trasmissione sembra essere autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia oculo-dento-digitale

ORPHA2710

MIM: 164200

La displasia oculo-dento-digitale (DODD) è caratterizzata da anomalie craniofacciali, neurologiche, oculari e degli arti. Al momento sono stati descritti circa 250 casi (per la maggior parte, soggetti bianchi). La malattia è caratterizzata da grande variabilità fenotipica intra- e interfamiliare. Le anomalie craniofacciali caratteristiche comprendono il naso sottile con ali ipoplastiche, narici piccole, anteverse e columella prominente, iperaccrescimento della mandibola, palatoschisi e microcefalia. I segni scheletrici consistono nella sindattilia (tra il quarto e il quinto dito delle mani e/o secondo-quarto dito dei piedi), camptodattilia e clinodattilia da ipoplasia/aplasia delle falangi medie. Possono essere presenti iperostosi del cranio e allargamento delle ossa tubulari. Le anomalie oculari consistono nella riduzione dell'acuità visiva, nella macroftalmia, nella microcornea, nella cataratta, nel glaucoma, nelle anomalie dell'iride e nell'atrofia ottica. Sono meno comuni il nistagmo, l'ipoplasia delle rime palpebrali, l'epicanto e lo strabismo convergente. La maggior parte dei pazienti affetti da DODD presenta anomalie della dentizione permanente e primitiva, associate a microdonzia, anodontia parziale, ipoplasia dello smalto, carie multiple e perdita prematura dei denti. I sintomi neurologici sono frequenti e comprendono la disartria, i disturbi neurogeni della vescica, la paraparesi spastica, l'atassia, la debolezza muscolare della tibia anteriore e le convulsioni. Alcuni pazienti presentano orecchie displastiche e sordità di tipo trasmissivo. È stato descritto un lieve ritardo psicomotorio. L'imaging cerebrale mediante risonanza magnetica (HRMN) rivela anomalie della sostanza bianca. Possono essere presenti unghie fragili e alterazioni dei capelli (ipotricosi e crescita lenta). Sono state descritte raramente cardiopatie, che comprendono aritmie o difetti congeniti (difetto del setto ventricolare). In un solo caso sono state osservate ernia ombelicale, vene optociliari congenite e ipoglicemia chetotica ricorrente. La DODD è dovuta alle mutazioni eterozigoti del gene GJA1(6q22-q23), che codifica per una proteina gap junction, la connessina 43 (Cx43). Sono

state identificate più di 40 mutazioni patogenetiche. Nella maggior parte dei casi, la DODD è trasmessa come carattere autosomico dominante a elevata penetranza ed espressione variabile. Nei casi sporadici di DODD, è stata notata un'età paterna avanzata. Sono state riportate 5 famiglie che presentavano apparentemente una trasmissione autosomica recessiva, che necessita di essere confermata. La diagnosi si basa sui segni clinici e può essere confermata attraverso le analisi molecolari. Deve essere offerta una consulenza genetica ai pazienti affetti da DODD. Nei casi familiari, il rischio di ricorrenza è elevato e deve essere presa in considerazione la diagnosi prenatale della mutazione. La diagnosi differenziale si pone con un ampio gruppo di sindromi che presentano segni scheletrici, oculari, dentali e neurologici. La presa in carico è multidisciplinare. Il follow-up deve comprendere l'esame completo dell'occhio e gli esami neurologici, odontostomatologici e audiologici. Dato che il glaucoma può causare la cecità, i pazienti a rischio dovrebbero essere sottoposti a un trattamento antiglaucoma. È indicata la chirurgia plastica o ortopedica per i difetti gravi degli arti. L'identificazione precoce della sindrome è importante ai fini preventivi e per il trattamento dei diversi segni clinici. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome oculo-dento-digitale, tipo dominante (gene GJA1)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della displasia oculo-dento-digitale (gene GJA1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della displasia oculo-dento-ossea, tipo dominante (gene GJA1)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare della displasia oculo-dento-digitale (gene GJA1)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Displasia oculo-dento-ossea

Vedere: Displasia oculo-dento-digitale

Displasia odonto-onico-dermica

ORPHA2721

MIM: 257980

La displasia odonto-onico-dermica è una displasia ectodermica caratterizzata da ipercheratosi e iperidrosi del palmo delle mani e della pianta dei piedi, macchie atrofiche nella regione mascellare, ipodontia, denti a cono, onicodisplasia e capelli radi e secchi. Sono stati descritti meno di 15 casi. Si trasmette come carattere autosomico recessivo. Sono state osservate mutazioni omozigoti nel gene WNT10A in 6 pazienti appartenenti a 3 famiglie consanguinee. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2007)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Displasia odonto-tricomelica-ipoidrotica

ORPHA2723

MIM: 273400

La sindrome odonto-tricomelica-ipoidrotica è caratterizzata da malformazioni ai quattro arti, ipoplasia ungueale, anomalie delle orecchie, ipotricosi, anomalie della dentizione, iperidrosi e ostruzione del dotto nasolacrimale. È stata descritta in meno di 10 pazienti. Si trasmette come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Displasia oftalmo-mandibolo-melica

ORPHA2741

MIM: 164900

La displasia oftalmo-mandibolo-melica è caratterizzata da cecità completa da opacità corneali, difficoltà alla masticazione da fusione temporo-mandibolare e anomalie delle braccia. Sono stati descritti 3 casi (due maschi e una femmina) in una famiglia. Erano presenti micrognazia, accorciamento e incurvamento degli avambracci, deviazione ulnare e incurvamento del radio, accorciamento del perone, ginocchio valghe e coxa vara. L'intelligenza era normale. È stata suggerita una trasmissione autosomica dominante, ma non è ancora stato identificato il gene-malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia ossea letale, tipo Holmgren-Forsell

ORPHA1842

MIM: 211120

Un quadro malformativo definito nanismo diastrofico (ND) è stato identificato come entità clinica distinta nel 1960; il tipo Holmgren-Forsell rappresenta una particolare variante letale di ND, ad eredità autosomica recessiva. Nei pochi casi descritti, gli arti erano molto corti. La presenza di estremità nodose e arrotondate a livello del femore e del radio sono segni clinici distinti. Sono state anche osservate, nei casi letali, sovrapposizioni delle articolazioni e dislocazione della colonna cervicale. La maggior parte dei bambini è morta poco dopo la nascita per insufficienza respiratoria e circolatoria, o per ostruzione respiratoria, compresa la stenosi della laringe. In tutti i bambini con la variante letale del nanismo diastrofico, il peso alla nascita è inferiore a quello dei bambini con variante non letale. Inoltre, molti pazienti con la forma letale di ND presentano cardiopatie congenite, che non sono mai presenti nella forma non letale. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (marzo 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia ossea neonatale 1

Vedere: Atelosteogenesi 2

Displasia ossea sclerosante - ittiosi - insufficienza ovarica precoce

Vedere: Osteosclerosi - ittiosi - insufficienza ovarica precoce

Displasia ossea terminale - difetti della pigmentazione

ORPHA88630

MIM: 300244

Questa sindrome è caratterizzata da malformazioni delle mani e dei piedi, lesioni cutanee pigmentate sul viso e sul cuoio capelluto e fibromatosi delle dita. È stata descritta in 18 femmine, 6 delle quali appartenenti a 4 generazioni della stessa famiglia. L'espressione fenotipica è molto eterogenea. Nella maggior parte dei casi, la displasia ossea è limitata alle mani e ai piedi, ma nei casi gravi è stato osservato l'accorciamento e/o l'incurvamento delle ossa delle braccia e delle gambe. Le lesioni pigmentate e la fibromatosi digitale compaiono pochi mesi dopo la nascita. La sindrome viene trasmessa come carattere dominante legato all'X, con letalità in utero nei maschi.

Questo spiegherebbe l'elevato numero di aborti osservati nelle famiglie affette. Il gene-malattia non è noto. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia ossea, tipo Azouz

ORPHA1844

La displasia ossea tipo Azouz è una forma di encondromatosi generalizzata che coinvolge la colonna (cosiddetta spondilo-encondromatosi). La spondilo-encondromatosi è una displasia scheletrica molto rara, caratterizzata da grave platispondilia e modesto coinvolgimento delle mani e dei piedi. Si ritiene che venga ereditata con modalità autosomica recessiva. Recentemente è stata suggerita anche una trasmissione dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia osteo-auricolare

ORPHA114

MIM: 109000

La displasia osteo-auricolare è una malattia molto rara caratterizzata da displasia multipla dello scheletro, dismorfismi caratteristici delle orecchie (allungamento del lobo che è attaccato, piccolo e localizzato posteriormente) e bassa statura. La malattia è stata osservata in diversi soggetti in due famiglie. La displasia dell'articolazione radio-capitellare è costante in tutti i soggetti affetti. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia osteodisplastica microcefalica, tipo Saul-Wilson

ORPHA85172

Questa displasia scheletrica è caratterizzata da fenotipo facciale tipico, bassa statura, brachidattilia, piedi deformi, cataratta e microcefalia. È stata descritta in 4 pazienti. Le caratteristiche facciali comprendono fronte prominente con depressione della sutura metopica, naso aquilino con setto stretto e ipoplasia mediofaciale con occhi prominenti. Sono stati osservati segni radiologici caratteristici (irregolarità delle ossa vertebrali, ipoplasia del processo odontoide, falangi corte, diverse epifisi a cono ecc.). *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia otodentale

Vedere: Sindrome otodentale

Displasia otomandibolare bilaterale e simmetrica

Vedere: Disostosi mandibolofacciale

Displasia oto-spondilo-megaepifisaria

ORPHA1427

MIM: 215150

La displasia oto-spondilo-megaepifisaria (OSMED) è un difetto congenito della formazione del collagene delle cartilagini, caratterizzato da ipoacusia neurosensoriale, allargamento delle epifisi, displasia scheletrica con arti corti sproporzionati, anomalie dei corpi vertebrali e facies caratteristica. La prevalenza non è nota, ma sono stati descritti meno di 30 casi.

I segni facciali caratteristici comprendono l'ipoplasia della porzione media della faccia, il naso corto con narici anteverse e sella piatta, il filtro lungo, la palatoschisi/ugola bifida, la micrognazia, e l'ipertelorismo. Nella seconda decade di vita compare dolore articolare e ridotta mobilità delle articolazioni metacarpofalangee. L'ipoacusia neurosensoriale è di solito moderata e non progressiva. È stata segnalata anche osteoartrite precoce. La OSMED viene ereditata come carattere autosomico recessivo ed è classificabile tra le collagenopatie tipo XI. La maggior parte dei casi è risultata associata alle mutazioni omozigoti nel gene COL11A2 (6p21.3), che codifica per la catena alfa2 del collagene tipo XI. La diagnosi viene posta in base al fenotipo clinico e alle caratteristiche radiografiche: brevità delle ossa lunghe (omero, radio, ulna, tibia e fibula) con epifisi allargate e ampliamento delle metafisi, schisi coronale e platispondilia lieve-moderata. La OSMED mostra significative sovrapposizioni cliniche con la sindrome di Weissenbacher-Zweymuller (WZS) e con la sindrome di Stickler (si vedano questi termini). Anche se la OSMED e la sindrome di Stickler possono essere differenziate precocemente nel corso della vita per l'assenza di anomalie oculari nella OSMED, la differenziazione tra la OSMED e la WZS (anch'essa associata a mutazioni eterozigoti del gene COL11A2) può essere più problematica. Il trattamento è solo sintomatico e si basa sulla chiusura della palatoschisi, l'esame audiometrico, il trattamento dell'ipoacusia e del dolore articolare. La prognosi dipende dalla gravità dell'osteoartrite (che può richiedere la sostituzione precoce delle articolazioni), dall'ipoacusia e dai dolori articolari. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia oto-spondilo-megaepifisaria eterozigote

Vedere: Sindrome di Weissenbacher-Zweymuller

Displasia platispondilica, tipo Torrance-Luton

ORPHA85166

MIM: 151210

La displasia scheletrica letale platispondilica (PLSD) tipo Torrance-Luton (PLSD-T) è una displasia scheletrica caratterizzata da accorciamento grave degli arti (ossa lunghe larghe e corte), platispondilia con corpi vertebrali di forma anomala, coste corte con deformità anteriore a "coppa", ipoplasia grave della porzione inferiore dell'ileo e incurvamento radiale. I segni istologici comprendono l'ipertrofia lieve dei condrociti e l'ipercellularità. La prevalenza non è nota. La malattia è trasmessa come carattere autosomico dominante ed è dovuta alle mutazioni del dominio C-propeptide del gene COL2A1. Sebbene la PLSD sia di solito letale, la sopravvivenza fino all'età adulta è stata osservata in due famiglie. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia poliepifisaria

Vedere: Displasia epifisaria multipla

Displasia pseudocondroplastica

Vedere: Pseudocondroplasia

Displasia pseudodiastrofica

ORPHA85174

MIM: 264180

La displasia pseudodiastrofica è caratterizzata dall'accorcia-

mento rizomelico degli arti e da piedi equini molto deformi associati a dislocazione delle articolazioni interfalangee prossimali e dei gomiti, platispondilia e scoliosi. È stata descritta in circa 10 pazienti. È stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva. La displasia pseudodiastrofica differisce dalla displasia diastrofica (si veda questo termine) in base ai rilievi clinici, radiologici e istopatologici. I piedi equini possono essere trattati chirurgicamente, mentre le contratture neonatali e la scoliosi possono trarre beneficio dalla fisioterapia. Molti dei pazienti sono morti nel periodo neonatale o durante l'infanzia. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia renale - anomalie degli arti

Vedere: Sindrome di Ulbright-Hodes

Displasia renale - fibrosi epatica - malformazione di Dandy-Walker

Vedere: Sindrome di Kudo-Tamura-Fuse

Displasia renale - fusione mesomelica radio-omerale

Vedere: Sindrome di Ulbright-Hodes

Displasia renale - megalocisti - sirenomelia

ORPHA1850

Questa sindrome è caratterizzata da agenesia o displasia renale bilaterale, megavesiccia secondaria ad ostruzione uretrale e sirenomelia. La malattia è letale. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia scapola-bacino

ORPHA2839

MIM: 169550

La displasia scapola-bacino è una disostosi focale rara, caratterizzata da ipoplasia simmetrica delle scapole e delle ali ilache del bacino. Sono stati descritti circa 10 pazienti. Possono essere presenti altre anomalie scheletriche, comprese l'ipoplasia delle clavicole, delle coste, dei femori e del perone, spina bifida e la marcata lordosi lombare. Sono state occasionalmente osservate anomalie degli occhi (coloboma dell'iride e della retina). L'intelligenza è normale. La displasia del bacino e delle scapole è probabilmente una malattia geneticamente eterogenea ma fino ad oggi non è stato identificato nessun gene-malattia. In alcuni casi è stata osservata trasmissione autosomica dominante. Questa displasia è simile alla displasia pelvico-scapolare (sindrome di Cousin, che presenta anche anomalie craniocervicali), e, secondo alcuni autori, le due condizioni sono espressioni diverse della stessa malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Displasia scheletrica - brachidattilia

Vedere: Sindrome di Mononen-Karnes-Senac

Displasia scheletrica - deficit cognitivo

Vedere: Displasia scheletrica - ritardo mentale

Displasia scheletrica - epilessia - bassa statura

ORPHA1858

MIM: 601187

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale moderato/grave, epilessia, bassa statura e displasia scheletrica. È stata descritta in 7 pazienti. Possono essere presenti altri segni clinici (anomalie retiniche, brachidattilia, prognatismo, malocclusione dentale). Si trasmette come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia scheletrica - ritardo mentale

ORPHA1436

MIM: 309620

Questa sindrome associa anomalie scheletriche (bassa statura, striature della sutura metopica, fusione delle vertebre cervicali, emivertebre toraciche, scoliosi, ipoplasia dell'osso sacro e accorciamento delle falangi medie) a ritardo mentale moderato. È stata descritta in 4 cugini maschi in 3 fratric. In tre casi è stata riscontrata intolleranza al glucosio e un caso presentava ano imperforato. Le femmine portatrici presentavano una forma attenuata della sindrome (fusione delle vertebre cervicali e intolleranza al glucosio). La trasmissione sembra legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia scheletrica, tipo Greenberg

Vedere: Displasia di Greenberg

Displasia scheletrica, tipo Jequier-Koslowski

Vedere: Dismorfismi - artrogriposi - età ossea avanzata

Displasia scheletrica, tipo San Diego

Vedere: Nanismo tanatoforo, tipo 1

Displasia setto-ottica

ORPHA3157

MIM: 182230

La displasia setto-ottica (SOD) è una malattia clinicamente eterogenea, definita come associazione tra ipoplasia del nervo ottico, ipoplasia dell'ipofisi e agenesia o ipoplasia delle strutture cerebrali della linea mediana, che comprendono il corpo calloso e il setto pellucido. Viene considerata una malattia dello sviluppo del prosencefalo sulla linea mediana. I sintomi, che si manifestano in particolare quando è presente anche una anomalia dello sviluppo corticale (SOD plus), consistono in difetti visivi, alterazioni endocrine, ritardo di sviluppo, deficit motori e crisi epilettiche. La sindrome è rara, colpisce meno di 1 individuo ogni 10.000 nati vivi e il fenotipo è altamente variabile. Il 62% dei pazienti presenta ipopituitarismo e il 30% associa tutti e tre i segni clinici. La diagnosi di solito si basa sulla TAC o sulla risonanza magnetica (RMN) cerebrale. I maschi spesso hanno micropene e criptorchidismo; una ipoglicemia può essere presente nelle prime ore dopo la nascita. La disfunzione ipofisaria è il sintomo più comune e si manifesta deficit dell'ormone della crescita e mancata risposta dell'ipofisi al rilascio dell'ormone tireotropo. L'ipocalcemia transitoria risponde alla somministrazione di calcio e vitamina D. La maggior parte presenta un difetto di corticotropina, con occasionali disturbi della termoregolazione; altri pazienti presentano diabete insipido. In almeno 5 bambini con displasia setto-ottica è stata riportata morte improvvisa e inaspettata. Nel caso di diagnosi precoce

nella prima settimana di vita e di avvio di una terapia sostitutiva con gli ormoni dell'ipofisi anteriore, i pazienti godono di buona salute. In alcuni pazienti è stato segnalato grave ritardo psicomotorio. Tutti hanno bassa statura, ma la circonferenza cranica e il peso sono normali. Anche se la maggior parte dei casi di ipoplasia dell'ipofisi è sporadica e idiopatica, sono state descritte alcune coppie di fratelli con SOD; questo dato ha suggerito una base genetica in alcuni casi, con trasmissione autosomica dominante. Sono state identificate mutazioni eterozigoti nel gene HESX1 in alcuni pazienti con lieve ipoplasia ipofisaria o SOD, che hanno evidenziato penetranza incompleta e fenotipo variabile tra gli eterozigoti della stessa famiglia. La displasia setto-ottica può anche essere un'espressione della embriopatia da acido valproico: un neonato che è stato esposto al farmaco in utero, durante la gravidanza, presentava le caratteristiche tipiche dell'embriopatia da acido valproico e la RMN ha evidenziato ipoplasia del chiasma ottico e assenza del setto pellucido. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (giugno 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della displasia setto-ottica (gene HESX1)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Diagnosi molecolare dei deficit ipofisari multipli congeniti

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Diagnosi molecolare della displasia setto-ottica (gene HESX1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della displasia setto-ottica (gene HESX1)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele, Dr.

SAVOLDI Gianfranco

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Displasia spondiloepifisaria

ORPHA253

MIM: 183850

Le displasie spondiloepifisarie sono un gruppo eterogeneo di condrodisplasie congenite, che colpiscono in modo specifico le epifisi e le vertebre. La loro forma più frequente è caratterizzata da vertebre ovoidali piccole nei neonati e ritardo della crescita ossea generalizzata, più evidente a livello delle teste femorali, con un limite metafisario livemente irregolare. Anche i rami ischiopubici si evidenziano tardivamente. Sia il tronco che gli arti sono piccoli. Segni frequenti sono l'iperlordosi e il movimento limitato del bacino. Possono essere associate miopia e palatoschisi. Questa forma si trasmette come carattere autosomico dominante e sembra essere dovuta a una mutazione nel gene che codifica per il collagene tipo II (cromosoma 12). Sono state descritte altre forme cliniche, alcune delle quali erano dominanti e più o meno gravi con lesioni metafisarie, mentre altre erano recessive con sindrome nefrosica, linfopenia e difetti immunitari (displasia ossea immunitaria). *Autore: Dott. M. Le Merrer (aprile 2004)*

Laboratori

Diagnosi molecolare della displasia spondiloepifisaria (gene COL2A1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Displasia spondiloepifisaria pseudocondroplastica

Vedere: Pseudocondroplasia

Displasia spondiloepifisaria tardiva

ORPHA93284

MIM: 184100

La displasia spondiloepifisaria tardiva (SEDT) è caratterizzata da statura sproporzionatamente bassa nell'adolescenza e nell'età adulta, tronco e braccia corti e prominente del torace. La variante legata all'X è più frequente e ha una prevalenza di 1/150.000-200.000. I pazienti possono avere proporzioni normali alla nascita; la malattia si manifesta di solito verso la pubertà con collo corto, scoliosi o cifosi toracica, iperlordosi lombare e osteoartrite precoce e progressiva delle anche e delle ginocchia. In età adulta l'altezza può raggiungere 153 cm e si associa al nanismo. I segni radiologici compaiono prima della pubertà e consistono in anomalie multiple delle epifisi, appiattimento delle vertebre, ristrettezza dei dischi intervertebrali, ipoplasia del processo dentoideo, brevità del collo femorale e coxa vara. La trasmissione è recessiva legata all'X oppure autosomica recessiva o autosomica dominante. La forma legata all'X è causata da mutazioni del gene TRAPPC2 (locus Xp22.2-p22.1). *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della displasia spondiloepifisaria tardiva (gene SEDL)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Displasia spondiloepifisaria tardiva, tipo Kohn

ORPHA163665

MIM: 271620

La displasia spondiloepifisaria tardiva tipo Kohn è caratterizzata da nanismo con tronco corto, progressivo coinvolgimento della colonna vertebrale e delle epifisi, nonché da ritardo mentale lieve-moderato. La sindrome è stata descritta in 3 femmine nate da genitori consanguinei non affetti. Le deformazioni scheletriche si manifestano di solito nella tarda infanzia. Le alterazioni radiologiche caratteristiche sono la platispondilia, le anomalie delle vertebre lombari e le alterazioni degenerative delle ossa piatte. Si ritiene che la trasmissione sia autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Vedere: Displasia spondiloepifisaria

Displasia spondiloepifisaria tardiva, tipo MacDermot

ORPHA163668

MIM: 184000

La displasia spondiloepifisaria tardiva tipo MacDermot è caratterizzata da bassa statura, displasia delle epifisi del femore, lievi alterazioni delle vertebre e sordità neurosensoriale. La sindrome è stata descritta in una famiglia nella quale le femmine su quattro generazioni erano affette. Nell'età adulta era presente miopia e distacco retinico. La trasmissione potrebbe essere autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Vedere: Displasia spondiloepifisaria

Displasia spondiloepifisaria, tipo Byers

ORPHA163673

MIM: 183850

Vedere: Displasia spondiloepifisaria

Displasia spondiloepifisaria, tipo Cantu

ORPHA163654

MIM: 611717

Vedere: Displasia spondiloepifisaria

Displasia spondiloepifisaria, tipo Kimberley

ORPHA93283

MIM: 608361

Vedere: Displasia spondiloepifisaria

Displasia spondiloepifisaria, tipo Pakistano

ORPHA93282

MIM: 612847

La displasia spondiloepifisaria (SEMD) tipo Pakistano è caratterizzata da bassa statura, arti inferiori corti e incurvati, lieve brachidattilia, cifoscoliosi, andatura anomala, allargamento delle articolazioni del ginocchio, osteoartropatia precoce e intelligenza normale. La sindrome è stata descritta in una grande famiglia consanguinea Pakistana su 8 generazioni. Le caratteristiche radiologiche comprendono il ritardo dell'ossificazione epifisaria delle anche e delle ginocchia, la platispondilia con piatti vertebrali distali irregolari e riduzione degli spazi intervertebrali, alterazioni osteoartrotiche diffuse precoci (della colonna vertebrale e delle mani), brachidattilia e lievi anomalie metafisarie (che interessano prevalentemente le anche e le ginocchia). La malattia è causata da mutazioni del gene PAPSS2 (10q22-q24) e si trasmette con modalità autosomica recessiva. Le mutazioni del gene sono state identificate in una ragazza turca di 14 anni e mezzo con pubarca precoce, anovulazione iperandrogenica, bassa statura e displasia dello scheletro. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Vedere: Displasia spondiloepifisaria

Displasia spondiloepifisaria, tipo Reardon

ORPHA163662

MIM: 600561

Vedere: Displasia spondiloepifisaria

Displasia spondiloepimetarisaria

ORPHA252

Con il termine displasia spondiloepimetarisaria (DSEM) sono identificate gravi anomalie della colonna vertebrale, delle epifisi e delle metafisi presenti in un ampio gruppo di patologie caratterizzate da fenotipi, modelli ereditari e anomalie radiologiche distinte. Sono state identificate diverse condizioni nosologicamente distinte. Tuttavia il termine DSEM viene spesso utilizzato in senso esclusivamente descrittivo o generico, quando non è stata ancora posta una diagnosi precisa, evidenziando il fatto che esistano ancora dubbi circa la vera identità di questa malattia. In questo caso non è possibile fare previsioni sull'evoluzione del quadro clinico, sul modello ereditario e sulle complicanze. I soggetti che presentano una displasia scheletrica in cui predomina la componente epifisaria sviluppano osteoartrosi precoce, soprattutto a livello delle grandi articolazioni. *Autore: Dott. C. Hall (dicembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia spondiloepimetafisaria congenita, tipo Strudwick

ORPHA93346

MIM: 184250

La displasia spondiloepimetafisaria congenita tipo Strudwick è caratterizzata da statura sproporzionatamente bassa alla nascita (con tronco e arti corti) e anomalie dello scheletro (lordosi, scoliosi, vertebre piatte, torace carenato, coxa vara, piede equino, anomalie delle epifisi o delle metafisi). La sindrome è stata descritta in meno di 30 pazienti. Sono comuni la palatoschisi e le anomalie dell'occhio (miopia grave e distacco della retina). L'artrite può insorgere precocemente. La malattia è causata dalle mutazioni del gene COL2A1 (12q13.11-q13.2) e si trasmette con modalità autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia spondiloepimetafisaria, tipo 2

Vedere: Displasia spondiloepimetafisaria, tipo Missouri

Displasia spondiloepimetafisaria, tipo Irapa

ORPHA93351

MIM: 271650

La displasia spondiloepimetafisaria tipo Irapa è caratterizzata da bassa statura con busto sproporzionatamente corto, torace carenato, braccia corte, mani larghe e corte, metatarsi corti, piedi piatti e larghi, coxa vara, ginocchia valghe, osteoartrite, artrosi e deficit moderato-grave dell'andatura. La sindrome è stata descritta negli indiani venezuelani della tribù Yukpa (Irapa) e in 3 fratelli appartenenti a una famiglia messicana Mestiza. È stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva, ma non è stato ancora identificato il gene-malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia spondiloepimetafisaria, tipo matrilin-3

ORPHA156728

MIM: 608728

La displasia spondiloepimetafisaria tipo matrilin-3 è caratterizzata da nanismo sproporzionato ad esordio precoce, incurvamento degli arti inferiori, allargamento e ispessimento delle ossa lunghe, con gravi alterazioni epifisarie e metafisarie, lordosi lombare, ossa iliache ipoplasiche, corpi vertebrali ovoidali e piatti e mani normali. La sindrome è stata descritta in una estesa famiglia arabo-musulmana consanguinea. È dovuta alla mutazione del gene della matrilin-3 (MATN3, 2p24-p23) ed è trasmessa come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia spondiloepimetafisaria, tipo Missouri

ORPHA93356

MIM: 602111

La displasia spondiloepimetafisaria tipo Missouri è caratterizzata da alterazioni metafisarie moderate-gravi, con lieve coinvolgimento epifisario, accorciamento rizomelic degli arti inferiori, con un incurvamento dei peroni e/o delle tibie, coxa vara, ginocchia valghe e vertebre a forma di pera durante l'infanzia. La sindrome è stata descritta in una grande

famiglia del Missouri (USA) con 14 persone affette in quattro generazioni. Anche se durante l'adolescenza i difetti scheletrici migliorano spontaneamente, le persone affette sono più basse rispetto ai loro fratelli coetanei. È stata osservata una predisposizione alle deformazioni con tendenza all'osteoartrite (in particolare delle ginocchia). La malattia è dovuta alla mutazione del gene MMP13 (locus 11q22.3) ed è trasmessa come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia spondiloepimetafisaria, tipo Shohat

ORPHA93352

MIM: 602557

La displasia spondiloepimetafisaria tipo Shohat è caratterizzata da statura sproporzionatamente bassa, arti corti, collo e torace piccoli, labbra sottili, lordosi lombare grave, ginocchia marcatamente vare, lassità articolare, addome disteso, epatomegalia e splenomegalia lieve. La sindrome è stata descritta in tre soggetti appartenenti a una famiglia ebrea di origine irachena e in un ragazzo messicano. È stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva, ma non è stato ancora identificato il gene-malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia spondilometafisaria

ORPHA254

Le displasie spondilometafisarie sono un gruppo di malattie associate a disturbi della crescita e della deambulazione, che si evidenziano nel secondo anno di vita. La prevalenza è stimata in circa 1/100.000. La malattia è caratterizzata da platispondilia (vertebre appiattite) e importanti lesioni metafisarie a livello dell'anca e del ginocchio. Le diverse forme di displasia spondilometafisaria possono essere differenziate in base alla localizzazione e alla gravità dell'interessamento delle metafisi colpite. La forma più comune è la displasia spondilometafisaria tipo Kozlowski (si veda questo termine): è trasmessa come carattere autosomico dominante, evolve verso una grave cifoscoliosi ed è dovuta alle mutazioni del gene TRPV4 (locus 12q24.1). La displasia spondilometafisaria definita come "frattura angolare" o tipo Sutcliffe è trasmessa come carattere autosomico dominante ed evolve verso una forma molto grave di coxa vara. Una forma più rara autosomica dominante (tipo algerino o tipo Schmidt; si veda questo termine) interessa prevalentemente il ginocchio. Infine, altre forme più lievi non sono ancora al momento bene classificate, ma sembrano trasmesse come caratteri autosomici dominanti. Sono state identificate diverse forme autosomiche recessive, compreso il tipo A4, e un tipo assiale con retinite pigmentosa e atrofia ottica (si vedano questi termini). È stata descritta anche una forma di displasia spondilometafisaria a trasmissione legata all'X. La displasia spondilometafisaria può anche associarsi ad altri sintomi clinici, come i dismorfismi facciali e la dentinogenesi imperfetta (si veda questo termine). *Autore: Prof. M. Le Merrer (novembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia spondilometafisaria con ginocchio valgo grave

Vedere: Displasia spondilometafisaria, tipo Schmidt

Displasia spondilometafisaria - distrofia dei coni e dei bastoncelli

ORPHA85167

MIM: 608940

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra displasia spondilometafisaria (platispondilia, accorciamento delle ossa tubulari, progressiva irregolarità e deformazione a coppa delle metafisi), ritardo della crescita postnatale e progressiva perdita dell'acuità visiva da distrofia dei coni. È stata descritta in 8 pazienti. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia spondilometafisaria - miopia - sordità neurosensoriale

Vedere: Displasia spondiloeipifisaria tardiva, tipo MacDermot

Displasia spondilometafisaria, tipo Algerino

Vedere: Displasia spondilometafisaria, tipo Schmidt

Displasia spondilometafisaria, tipo Kozlowski

ORPHA93314

MIM: 184252

La displasia spondilometafisaria tipo Kozlowski è caratterizzata da bassa statura (nanismo a tronco corto), scoliosi, anomalie delle metafisi femorali (prominenza del collo del femore e del trocantere), coxa vara e platispondilia generalizzata. La prevalenza è stimata in meno di una persona ogni milione. L'intelligenza è di solito normale. La sindrome è causata dalle mutazioni del gene TRPV4 (12q24.1) ed è trasmessa con modalità autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia spondilometafisaria, tipo Schmidt

ORPHA93316

MIM: 184253

La displasia spondilometafisaria tipo Schmidt è caratterizzata da bassa statura, ginocchia fortemente valghe, bacino piccolo, cifoscoliosi progressiva, deformità del polso, miopia, accorciamento delle ossa lunghe e grave displasia metafisaria associata a modeste alterazioni della colonna e minime alterazioni delle mani e dei piedi. La malattia è stata descritta in 5 soggetti appartenenti a una famiglia algerina e in un ragazzo polacco; è probabile che il paziente descritto da Schmidt et al. soffrisse di questa malattia. È stata suggerita una trasmissione autosomica dominante, ma non è stato ancora identificato il gene-malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia spondilometafisaria, tipo Sedaghatian

ORPHA93317

MIM: 250220

La displasia spondilometafisaria tipo Sedaghatian è una forma neonatale letale di displasia spondilometafisaria, caratterizzata da condrodysplasia metafisaria, lieve accorciamento rizomelic degli arti superiori e lieve platispondilia. Sono stati descritti 9 casi, di origine Iraniana, Yemenita e Caucasia.

Le caratteristiche peculiari comprendono il contorno assottigliato delle creste iliache, le fibule lunghe, le anomalie delle ossa tarsali, l'aritmia cardiaca, le anomalie intracraniche. La crescita intrauterina è normale. La maggior parte dei pazienti muore pochi giorni dopo la nascita con sintomi di insufficienza cardiorespiratoria. L'esame autoptico evidenzia miocardite subacuta, necrosi della corteccia renale, emorragie nei surreni e nei polmoni, agenesia del corpo calloso e marcata pachigia frontotemporale. L'eziologia non è nota. La modalità di trasmissione può essere autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia spondilo-omero-femorale

Vedere: Atelosteogenesi 1

Displasia tanatofora

Vedere: Nanismo tanatoforo

Displasia tanatofora, variante Glasgow

ORPHA93275

MIM: 273680

Vedere: Nanismo tanatoforo

Displasia timo-rene-ano-polmone

ORPHA3326

MIM: 274265

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo della crescita prenatale, disgenesia renale e agenesia del timo o timo monolobato. È stata descritta in 3 femmine nate da genitori non consanguinei. Due sorelle presentavano anche ano imperforato e polmone monolobato. La trasmissione non è nota anche se è stata proposta un'eredità autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia, tipo Astley-Kendall

ORPHA85175

La displasia tipo Astley-Kendall è una displasia scheletrica letale caratterizzata da nanismo articolare, osteogenesi imperfetta e calcificazione punteggiata della cartilagine. È stata descritta in meno di 10 casi. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia, tipo "boomerang"

ORPHA1263

MIM: 112310

La displasia tipo "boomerang" è una sindrome letale, caratterizzata da prevalente interessamento osseo, con bassa statura, arti corti piegati e rigidi, difetti di ossificazione, assenza di alcune ossa (fibula e radio) e facies caratteristica (radice del naso ampia e ipoplasia delle narici e del setto). La diagnosi prenatale è possibile con l'ultrasonografia. La sindrome è estremamente rara, descritta solo in 10 casi osservati. L'eziologia è sconosciuta. Sono stati osservati alcuni casi con altri segni clinici, che caratterizzano un'altra sindrome, l'atelosteogenesi tipo 1. Perciò, queste due sindromi sembrerebbero appartenere allo stesso spettro fenotipico. *Autore: Dott. A. Delahaye (maggio 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia toraco-laringo-pelvica

ORPHA3317

MIM: 187760

La displasia toraco-laringo-pelvica è una patologia con coste corte, caratterizzata da distrofia toracica, stenosi della laringe e bacino di dimensioni ridotte. La prevalenza non è nota, ma al momento sono stati descritti meno di 10 casi. I pazienti presentano grave distress respiratorio nel periodo neonatale e necessitano di essere intubati. La brevità delle coste è minore rispetto alla sindrome di Jeune (si veda questo termine) e il torace è caratteristicamente piccolo, stretto e "a campana". Il bacino ha dimensioni ridotte e l'associazione tra le anomalie del torace e l'ipoplasia del bacino fanno apparire l'addome protrudente. È stata anche descritta una stenosi al di sotto della glottide, ma non è chiaro se si tratti di un difetto congenito oppure sia secondaria all'intubazione a lungo termine. Sono stati descritti numerosi casi di disostosi toracopelvica (senza coinvolgimento della laringe), che potrebbero rappresentare espressioni eterogenee della stessa sindrome o una patologia distinta. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia ungueale

ORPHA79153

MIM: 161050

La displasia ungueale è una distrofia idiopatica delle unghie, ad insorgenza nella prima infanzia, caratterizzata da eccesso di striature longitudinali e perdita della lucentezza delle venti unghie. Sono state descritte poche famiglie. La trasmissione è autosomica dominante. Gli esami istopatologici devono escludere il lichen planus o altre malattie cutanee. Questa condizione tende a risolversi con il tempo. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Displasia ungueale - camptodattilia - brachidattilia tipo B

Vedere: Sindrome di Kumar-Levick

Displasia valvolare congenita

ORPHA1864

MIM: 314400

La displasia valvolare congenita è una malattia rara (<1/100.000), di solito diagnosticata con l'ecocardiografia. Può essere confinata in una delle quattro valvole, ma può anche coinvolgere le due valvole atrioventricolari e le due valvole semilunari. Quando si associa sia a stenosi che a rigurgito delle valvole colpite, i sintomi correlano con il grado di ostruzione o con il volume del rigurgito. Lo studio ecocardiografico è particolarmente interessante, perché può essere una spia di altre anomalie genetiche, rivelando un ispessimento dei seni, con un eccesso di tessuto valvolare, con o senza prolasso delle valvole atrioventricolari. Le anomalie cromosomiche, in particolare la trisomia 18 e la trisomia 13, devono essere ricercate in presenza di una displasia polivalvolare nel feto. La displasia della valvola tricuspidale può essere l'unico segno cardiaco della trisomia 21 e giustifica l'analisi del cariotipo di tutti i feti con questa anomalia. In assenza di anomalie cromosomiche, la displasia polivalvolare può essere osservata nella sindrome di Noonan. In questa condizione è raramente isolata e si associa con la cardiomiopatia ipertrofica del ventricolo sinistro. La diagnosi prenatale della sindrome di Noonan è difficile, dato che le caratteristiche facciali non possono essere analizzate facilmente nei feti. Lo screening delle mutazioni di PTPN11, in

presenza di displasia polivalvolare e cardiomiopatia ipertrofica, ha un valore limitato, data l'eterogeneità genetica della sindrome. Le malattie del tessuto connettivo possono anche associarsi a displasia polivalvolare. L'anomalia è di solito limitata alle valvole atrioventricolari (tricuspidale e mitrale). La dilatazione del seno aortico e/o dell'arteria polmonare è suggestiva della sindrome di Marfan neonatale e può osservarsi anche in alcune forme della malattia di Ehlers-Danlos. Infine, l'ispessimento delle diverse valvole cardiache si riscontra in varie malattie da accumulo, come le mucopolisaccaridosi. In queste malattie, l'ispessimento si manifesta dopo il periodo neonatale e si associa frequentemente a sintomi extracardiaci che consentono di formulare la diagnosi. *Autore: Dott. D. Bonnet (giugno 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disprotrombinemia

Vedere: Deficit congenito del fattore II

Dissenteria ciliare

Vedere: Balantidiasi

Dissezione arteriosa con lentiginosi

ORPHA1682

MIM: 600459

È stata descritta in alcuni membri di due famiglie un'associazione tra la dissezione arteriosa e le lentiginosi multiple. La dissezione arteriosa consiste in dissezioni spontanee delle arterie cervicali in età precoce, in 4 casi, e nella dissezione aortica in un caso (un paziente di 22 anni). L'eziologia di questa associazione non è nota; tuttavia l'origine embrionale dei tessuti coinvolti suggerisce che il difetto di base in queste famiglie sia correlato alla cresta neurale. Il modello di trasmissione non è chiaro. *Autore: Dott. A. Delahaye (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Dissezione familiare dell'aorta

ORPHA229

MIM: 607086

Con il termine dissezione familiare dell'aorta si intende una condizione caratterizzata dalla rottura della parete aortica, a livello della tunica media, che determina la formazione di un falso lume e la deviazione di parte del flusso sanguigno attraverso l'aorta. In circa il 19% dei pazienti con dissezione dell'aorta toracica, è stata dimostrata una predisposizione familiare alla formazione di aneurismi toracici e alla dissezione tipo A (che coinvolge l'aorta ascendente e/o l'arco dell'aorta). Al momento sono stati identificati alcuni loci (16p12.2-p13.13, 3p24-25). Questa condizione si trasmette come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Distacco della retina - encefalocele occipitale

Vedere: Sindrome di Knobloch

Distichiasi - anomalie cardiovascolari

ORPHA1683

MIM: 126320

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra distichiasi con cardiopatia congenita (difetto del setto ventrico-

lare, pervietà del dotto arterioso) e anomalie vascolari periferiche (edema, varici, malattia venosa o arteriosa degli arti inferiori). È stata descritta in una donna e nei suoi 4 figli. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Distomatosi

ORPHA1685

Le distomatosi sono un gruppo di parassitosi causate da vermi piatti che vivono in contatto con l'epitelio. La classificazione clinica dipende dall'organo infettato dal parassita adulto: fegato, polmone o intestino. 1) Parassiti del fegato: l'unico parassita presente in Europa è la *Fasciola hepatica*, che si contrae mangiando cibo contaminato (insalata o verdure crude, sulle cui foglie sono incistate le larve). I sintomi di questa parassitosi comprendono: febbre, reazioni allergiche (dermografismo), dolori addominali sul lato destro, ipereosinofilia durante lo stadio invasivo, attacchi di angiolcolite durante lo stadio stazionario. Il trattamento prevede l'uso di triclabendazolo. La *Fasciola gigantica* o parassita gigante è l'unico identificato nelle aree tropicali. Il *Dicrocoelium dendriticum*, o piccolo parassita, si riscontra eccezionalmente nell'uomo, tuttavia le uova sono presenti spesso nelle feci. L'opistorchiosi può essere contratta mangiando pesci poco cotti. Il *Clonorchis sinensis* e l'*Opisthorchis viverrini* sono presenti in Oriente, l'*Opisthorchis felineus* è presente in Europa. Il trattamento prevede l'impiego di praziquantel. 2) Parassiti polmonari: presenti soprattutto ai tropici, sono estremamente frequenti in Estremo Oriente. L'infezione è trasmessa dai crostacei d'acqua dolce. I sintomi clinici sono simili alla tubercolosi, ma senza febbre. Possono perciò essere poste diagnosi errate. Anche in questo caso il trattamento prevede l'uso di praziquantel. 3) Parassiti intestinali: sono numerose le specie responsabili della malattia: la *Fasciolopsis buski* può essere contratta mangiando i ricci marini o il pesce infetto. La sintomatologia clinica comprende coliche addominali associate a diarrea. Il trattamento classico prevede l'uso di niclosamide. *Autore: Dott. L. Paris (dicembre 2001)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Distonia 12

Vedere: Distonia-parkinsonismo a esordio rapido

Distonia deformante dei muscoli

Vedere: Distonia di torsione a esordio precoce

Distonia di Oppenheim

Vedere: Distonia di torsione a esordio precoce

Distonia di torsione a esordio precoce

ORPHA256

MIM: 128100

La distonia di torsione a esordio precoce è una malattia rara del movimento, caratterizzata da contrazioni muscolari o posture involontarie e ripetitive, che colpiscono una o più regioni del corpo. Uno studio condotto negli Stati Uniti ha stimato la prevalenza in circa 1/30.000. La prevalenza stimata nella popolazione generale in Europa sembra più bassa e varia da 1/330.000 a 1/200.000, anche se non sono disponibili dati precisi. La prevalenza calcolata nella popolazione ebraica Ashkenazita è da cinque a dieci volte più elevata, per la presenza di una mutazione "fondatore". I sintomi della distonia da torsione idiopatica compaiono di solito prima su un braccio o su una gamba, nel corso o alla fine dell'infanzia, e si estendono in circa il 30% dei pazienti

ad altre regioni del corpo (distonia generalizzata) nell'arco di circa cinque anni. La distribuzione e la gravità dei sintomi variano molto tra i diversi soggetti. La maggior parte dei casi diagnosticati nei diversi gruppi etnici è dovuta alla delezione, ereditata con modalità autosomica dominante, di tre paia di basi (GAG) nel gene DYT1 sul cromosoma 9q34. Il gene DYT1 codifica per una proteina, la torsina A, che agisce probabilmente come una chaperonina associata al reticolo endoplasmatico e all'involucro nucleare. La torsina A può interagire con il trasportatore della dopamina e partecipare al trasporto intracellulare, sebbene la sua funzione esatta non sia ancora stata definita. Si raccomandano le analisi molecolari e la consulenza genetica nei pazienti in cui i sintomi esordiscono prima dei 26 anni e per quelli con esordio dopo i 26 anni che sono consanguinei di una persona affetta dalla forma tipica di distonia ad esordio precoce. Le opzioni terapeutiche comprendono le iniezioni di tossina botulinica per il trattamento dei sintomi localizzati, la terapia farmacologica con anticolinergici (essenzialmente il triexifenidile) per la distonia generalizzata, e interventi chirurgici, come la stimolazione cerebrale profonda del pallido interno o l'iniezione di baclofene intratecale nei casi gravi. Tutti i pazienti hanno una funzione cognitiva normale e, nonostante la frequente generalizzazione della distonia, il 75% di essi mantiene una deambulazione autonoma, una propria indipendenza e una qualità della vita relativamente buona, grazie alle possibilità attuali offerte dalle terapie. *Autore: Dott. C. Kamm (novembre 2006)*. Tratto da Kamm C. Early onset torsion dystonia (Oppenheim's dystonia). Orphanet J Rare Dis. 2006;1(1):48.

Laboratori

Diagnosi molecolare della distonia idiopatica familiare (gene TOR1A)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare della distonia torsiva idiopatica

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare delle distonie primarie

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede Bicocca, MILANO

Dr. GARAVAGLIA Barbara, Dr. ZEVIANI Massimo

Diagnosi molecolare della distonia idiopatica familiare

IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)

Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare della distonia tipo 1 (gene DYT1)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della distonia idiopatica familiare

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della distonia di torsione (gene DYT1)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della distonia idiopatica familiare (gene DYT1)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Distonia di torsione legata all'X, tipo 3

Vedere: Distonia-parkinsonismo legato all'X

Distonia Dopa-sensibile

ORPHA255

MIM: 128230

La distonia Dopa-sensibile (DRD) esordisce di solito durante l'infanzia, con disturbi alla marcia, secondari alla distonia agli

arti inferiori, che tende ad aggravarsi nelle ore serali. In alternativa si può presentare con un quadro di "paralisi cerebrale" ad esordio infantile, o, più raramente, come distonia focale o persino parkinsonismo, nella vita adulta. La prevalenza stimata nella popolazione Europea è compresa tra 1 e 5 casi per milione. La malattia si trasmette in maniera autosomica dominante o recessiva. Il difetto biochimico caratteristico è il deficit di tetraidrobiopterina (BH4), che ha consentito di identificare le mutazioni patogenetiche della DRD nel gene GTP-cicloilidrosilasi I (GCH-1) sul cromosoma 14q. GCH-1 è l'enzima limitante nella sintesi di BH4. Le mutazioni nel gene che codifica per la tirosina idrossilasi e nel gene Parkina possono causare un fenotipo simile. A differenza di tutte le altre forme di distonia, la DRD è una malattia curabile; infatti molti pazienti ricevono un notevole miglioramento subito dopo avere assunto la prima dose di L-Dopa. Alcuni pazienti, invece, devono essere trattati a lungo con L-Dopa, prima di ottenere un miglioramento definitivo. I pazienti adulti con sospetto diagnostico di DRD dovrebbero ricevere una dose giornaliera di 300-400 mg di L-Dopa (associata a un inibitore periferico delle decarbossilasi), per quattro settimane; la dose dovrebbe poi essere aumentata a 600 mg nelle quattro settimane successive. *Autore: Dott. O. Bandmann (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della distonia Dopa-sensibile (geni GCH-1 e TH)

CNR, MANGONE (CS)
Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare delle distonie primarie

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede Bicocca, MILANO
Dr. GARAVAGLIA Barbara, Dr. ZEVIANI Massimo

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili
ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia
APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Distonia Dopa-sensibile, autosomica dominante

ORPHA98808

MIM: 128230

Vedere: Distonia Dopa-sensibile

Distonia Dopa-sensibile, autosomica recessiva

ORPHA101150

MIM: 605407

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di biosintesi dei neurotrasmettitori (gene TH)

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Pr. CARDUCCI Carla, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica del deficit di tirosina idrossilasi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Distonia focale autosomica dominante, tipo DYT7

ORPHA93963

MIM: 602124

La distonia focale autosomica dominante tipo DYT7 è caratterizzata da distonia prevalentemente cervicale e laringea e tremori posturali. La prevalenza non è nota. La malattia è stata descritta per la prima volta in 7 soggetti appartenenti a una grande famiglia della Germania nord-occidentale. La DYT7 presenta un esordio tardivo (28-70 anni). Sono stati osservati anche tremori alle mani e crampi dello scrittore. La malattia di solito non evolve in una distonia generalizzata. La DYT7 viene trasmessa come carattere autosomico dominante a penetranza ridotta. Il locus per la DYT7 è stato mappato sul cromosoma 18p. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili
ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Distonia idiopatica, tipo DYT1

Vedere: Distonia di torsione a esordio precoce

Distonia mioclonica

ORPHA36899

MIM: 159900

La sindrome da distonia mioclonica (SDM) è una malattia autosomica dominante, caratterizzata da scosse miocloniche bilaterali, che rispondono all'alcol e coinvolgono prevalentemente le braccia, il collo e i muscoli assiali, in associazione con una distonia relativamente lieve, che in alcuni pazienti si presenta solo come torcicollo o come crampo dello scrittore. L'esordio dei movimenti anomali avviene nella prima o seconda decade di vita. Oltre ai sintomi motori, i pazienti mostrano spesso disturbi psichiatrici, come attacchi di panico, comportamento ossessivo-compulsivo e abuso di alcol. La malattia è causata dalle mutazioni nel gene che codifica per l'epsilon-sarcoglicano (SGCE), che è localizzato sul cromosoma 7q21. Il meccanismo attraverso il quale le mutazioni nel gene SGCE causano la SDM non è noto. Tutte le mutazioni fino ad oggi identificate sono per lo più responsabili di perdita della funzione proteica. La malattia si trasmette come carattere autosomico dominante. Inoltre, la modalità di trasmissione della SDM indica che l'inattivazione di un allele parentale potrebbe contribuire al deficit dell'epsilon-sarcoglicano. L'analisi su alcune famiglie affette da SDM ha mostrato una marcata differenza nella penetranza, in rapporto all'origine parentale dell'allele-malattia: in particolare, una ridotta penetranza si manifesta preferenzialmente se il gene-malattia è trasmesso dalla madre. Questa osservazione suggerisce un meccanismo di imprinting materno (cioè inattivazione dell'allele ereditato dalla madre, presumibilmente per metilazione), che peraltro è stato dimostrato nel gene che codifica per l'epsilon-sarcoglicano murino ed è stato evidenziato anche negli uomini. *Autore: Dott. T. Gasser (novembre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle distonie primarie

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede Bicocca, MILANO
Dr. GARAVAGLIA Barbara, Dr. ZEVIANI Massimo

Diagnosi molecolare della distonia mioclonica (gene SGCE)

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili
ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Distonia-parkinsonismo a esordio rapido

ORPHA71517

MIM: 128235

La distonia-parkinsonismo a esordio rapido (RDP) è caratterizzata da un esordio improvviso della distonia e da parkinsonismo nei giovani adulti. La prevalenza esatta non è nota. Finora sono state descritte poche famiglie a livello mondiale. I principali segni clinici comprendono la distonia orofacciale improvvisa, la disartria, la disfagia, gli spasmi distonici involontari (in particolare degli arti superiori) e il parkinsonismo (bradicinesia, rigidità e instabilità posturale). Il decorso clinico è stazionario o moderatamente progressivo, tuttavia la malattia può provocare disabilità gravi. La RDP è dovuta alle mutazioni del gene ATP1A3 (19q12-q13.2) ed è trasmessa come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2009)*.

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

LIMPE - Lega Italiana per la Lotta contro la Malattia di Parkinson, le Sindromi Extrapiramidali e le Demenze

Distonia-parkinsonismo legato all'X

ORPHA53351

MIM: 314250

La distonia-parkinsonismo legato all'X (XDP) è caratterizzata dall'associazione tra la distonia di gravità variabile e il parkinsonismo (bradicinesia, rigidità, perdita dei riflessi posturali, tremore "fine" a riposo). La XDP è stata descritta inizialmente in uomini originari dell'Isola di Panay nelle Filippine. La prevalenza nella popolazione generale delle Filippine è stimata in 1/300.000. L'età di esordio varia dai 30 ai 38 anni. La distonia è di solito focale (interessa più comunemente la mascella, il collo, il busto e gli occhi, e meno comunemente gli arti, la lingua, la faringe e la laringe) e tende a generalizzare in molti pazienti con esordio prima dei 10 anni di vita. La XDP si associa alle mutazioni del locus DYT3 (Xq13.1). *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2009)*.

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

LIMPE - Lega Italiana per la Lotta contro la Malattia di Parkinson, le Sindromi Extrapiramidali e le Demenze

Distonia-parkinsonismo, tipo Paisan-Ruiz

ORPHA199351

MIM: 612953

La distonia-parkinsonismo tipo Paisan-Ruiz è una sindrome ad esordio nell'età adulta, caratterizzata da segni extrapiramidali (distonia, bradicinesia), disturbi psichiatrici/cognitivi, atrofia cerebrale e cerebellare in assenza di accumulo di ferro nei gangli basali alla risonanza magnetica. Sono stati descritti 3 soggetti appartenenti a 2 famiglie non consanguinee. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene PLA2G6 localizzato sul cromosoma 22. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2009)*.

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

LIMPE - Lega Italiana per la Lotta contro la Malattia di Parkinson, le Sindromi Extrapiramidali e le Demenze

Distonia primaria con fenotipo misto

Vedere: Distonia primaria, tipo DYT13

Distonia primaria di torsione a esordio prevalentemente craniocervicale o dell'arto superiore

Vedere: Distonia primaria, tipo DYT13

Distonia primaria segmentale craniocervicale a esordio precoce

Vedere: Distonia primaria, tipo DYT13

Distonia primaria, tipo DYT13

ORPHA98807

MIM: 607671

La distonia primaria tipo DYT13 è caratterizzata da distonia focale o segmentale con coinvolgimento cranico, cervicale o degli arti superiori. È stata osservata in alcuni soggetti su tre generazioni di una estesa famiglia italiana. L'età di esordio varia dai 5 anni all'età adulta (età media all'esordio 16 anni). I segni clinici sono di solito sfumati, a evoluzione lenta. Il gene malattia è stato localizzato sul cromosoma 1p36.13-1p36.32. La DYT13 è trasmessa come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2009)*.

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Distonia primaria, tipo DYT4

ORPHA98805

MIM: 128101

La distonia primaria tipo DYT4 è caratterizzata da distonia prevalentemente laringea (che si presenta con disfonia che riduce la voce a un bisbiglio) e distonia cervicale (che si manifesta con torcicollo). La malattia è stata descritta finora in una estesa famiglia Australiana. Il locus di DYT4 non è noto. La malattia è trasmessa come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2009)*.

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Distonia progressiva ereditaria (HPD) con marcata fluttuazione diurna

Vedere: Distonia Dopa-sensibile, autosomica dominante

Distonia psicogena

Vedere: Disturbi psicogeni del movimento

Distonia sensibile all'alcol

Vedere: Distonia mioclonica

Distrofia bollosa ereditaria, tipo maculare

ORPHA1867

MIM: 302000

La distrofia bollosa ereditaria tipo maculare è una patologia genetica caratterizzata dalla formazione di vescicole cutanee atraumatiche, alopecia, iperpigmentazione cutanea, acrocianosi, statura bassa, microcefalia, ritardo mentale, dita affusolate e anomalie ungueali. Finora sono state descritte due famiglie (una Olandese e l'altra Italiana), nelle quali erano colpiti solo gli uomini. La trasmissione è recessiva legata all'X. Sono stati individuati due loci in Xq26.3 nella famiglia Italiana e in Xq27.3 nella famiglia Olandese. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Distrofia corneale

ORPHA34533

MIM: 121700

Per distrofia corneale si intende un gruppo eterogeneo di malattie genetiche non infiammatorie, bilaterali e geneticamente determinate, che colpiscono la cornea. Questa denominazione è tuttavia imprecisa, ma in ragione del suo valore clinico, continua ad essere largamente utilizzata. Le distrofie della cornea si possono classificare in tre gruppi in base alla localizzazione anatomica unica o predominante delle anomalie. Alcune colpiscono principalmente l'epitelio corneale, la sua membrana basale o strato di Bowman e lo stroma corneale superficiale (distrofie corneali anteriori), lo stroma corneale (distrofie corneali stromali), o la membrana di Descemet e l'endotelio corneale (distrofie corneali posteriori). La maggior parte delle distrofie corneali non è associata a manifestazioni sistemiche. Caratteristica è la formazione di opacità di varia forma in una cornea chiara o opaca. Tali opacizzazioni causano un deficit visivo che varia a seconda della loro entità. Le distrofie corneali possono essere trasmesse per via autosomica dominante semplice, autosomica recessiva o recessiva legata all'X. Le distrofie corneali possono essere causate da mutazioni nei geni *CHST6*, *KRT3*, *KRT12*, *PIP5K3*, *SLC4A11*, *TACSTD2*, *TGFBI* e *UBIAD1*. Lo studio delle mutazioni genetiche ha portato all'individuazione dei difetti alla base e alla messa a punto di test diagnostici molecolari specifici. I geni coinvolti in altre distrofie corneali non sono ancora stati identificati, ma sono stati individuati i loci cromosomici specifici. Data la grande varietà delle manifestazioni cliniche, il sospetto di distrofia corneale dovrebbe sorgere in caso di perdita della trasparenza corneale o di opacizzazioni spontanee della cornea, specie se in entrambe le cornee e in presenza di altri casi nella famiglia. Le diagnosi differenziali principali si pongono varie cause di gammopatia monoclonale, deficit di lecitina-colesterolo-aciltransferasi, malattia di Fabry, cistinosis, deficit di tirosina transaminasi, malattie sistemiche da depositi lisosomiali (mucopolisaccaridiosi, lipidiosi, mucopolipidiosi) e varie malattie della cute (ittiosi legata all'X, cheratosi follicolare spinulosa decalvante di Siemens) (si vedano questi termini). La gestione delle distrofie corneali varia da caso a caso. In alcuni casi si interviene farmacologicamente o chirurgicamente con la rimozione o l'ablazione della parte anomala del tessuto corneale, come ad esempio la cheratoplastica lamellare endoteliale profonda (DLEK) o la cheratectomia fototerapeutica (PTK). Per altre distrofie, meno debilitanti o asintomatiche, la terapia non è necessaria. La prognosi varia da effetti minimi sulla capacità visiva fino alla cecità, con una marcata variabilità fenotipica. *Autore: Prof. G.K. Klintworth (febbraio 2009)*. Tratto da *Corneal dystrophies*. Orphanet J Rare Dis. 2009; 4:7.

Laboratori

Diagnosi molecolare della distrofia corneale (gene *TGFBI*)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
KÓROS - Associazione per Promuovere la Ricerca e la Prevenzione delle Malattie Oculari Infantili - ONLUS

Distrofia corneale con sordità progressiva

Vedere: Distrofia corneale - sordità percettiva

Distrofia corneale - sordità percettiva

ORPHA1490

MIM: 217400

La distrofia corneale - sordità percettiva (CDPD) o sindrome di Harboyan è una malattia degenerativa della cornea associata

a distrofia endoteliale ereditaria congenita (CHED), con sordità progressiva neurosensoriale postlinguale. Si conoscono 24 casi in 11 famiglie di diversa origine (indiani asiatici, indiani sudamericani, ebrei sefarditi, portoghesi brasiliani, olandesi, zingari, marocchini e dominicani). I segni oculari associati alla CDPD comprendono: edema corneale bilaterale diffuso con spiccata opacità corneale, offuscamento della vista, perdita della vista e nistagmo. Questi segni esordiscono alla nascita o nel periodo neonatale, ma non è possibile distinguerli dai segni caratteristici della CHED autosomica recessiva (CHED2). La sordità nella CDPD ha progressione lenta ed è evidente nei soggetti di 10-25 anni. Non si conoscono casi di sordità prelinguale. L'esame audiometrico ha documentato casi di sordità importante in alcuni bambini di 4 anni, suggerendo che la funzione uditiva possa essere compromessa sin dall'inizio della malattia e addirittura alla nascita. La CDPD è causata dalla mutazione del gene *SLC4A11*, localizzato nel locus della CHED2 sul cromosoma 20p13-p12, suggerendo un allelismo tra la CHED2 e la CDPD. Sono state osservate 62 diverse mutazioni del gene *SLC4A11* in 98 famiglie (92 con CHED2 e 6 con CDPD). In oltre il 50% dei casi di CDPD, era presente consanguineità e tutti i casi evidenziavano una trasmissione autosomica recessiva. La diagnosi si basa sui criteri clinici e sugli esami oculistici e audiometrici. È possibile confermare la diagnosi clinica con il test genetico. La diagnosi differenziale si pone con tutte le malattie genetiche, metaboliche, dello sviluppo e acquisite che presentano opacità corneale (anomalia di Peters, sclerocornea, dermoide limbico, glaucoma congenito; si vedano questi termini). L'esame audiometrico è necessario per distinguere la CDPD dalla CHED2. Devono essere differenziate le forme autosomiche recessive della CHED (CHED2) e della CDPD dalla forma meno grave autosomica dominante della CHED1. Il trattamento delle anomalie oculari nei soggetti affetti da CDPD prevede l'uso di soluzioni iperosmolari per via topica. Tuttavia, per una completa risoluzione è necessario il trapianto della cornea (cheratoplastica penetrante), che consente un buon recupero della vista e una prognosi chirurgica sostanzialmente buona. Il monitoraggio audiometrico deve essere assicurato a tutti i soggetti. Durante l'adolescenza possono essere necessarie le protesi acustiche. *Autori: Dott. J. Desir, Dott. M. Abramowicz (ottobre 2008)*. Tratto da *Congenital hereditary endothelial dystrophy with progressive sensorineural deafness* (Harboyan syndrome). Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:28.

Associazioni

KÓROS - Associazione per Promuovere la Ricerca e la Prevenzione delle Malattie Oculari Infantili - ONLUS

Distrofia dei coni e dei bastoncelli

ORPHA1872

MIM: 120970

Le distrofie dei coni e dei bastoncelli (CRD) sono distrofie retiniche ereditarie, che appartengono al gruppo delle retiniti pigmentose. La prevalenza è stimata a 1/40.000. Le CRD sono caratterizzate da depositi di pigmento sulla retina, visibili all'esame del fondo dell'occhio, localizzati soprattutto nella regione maculare. A differenza della classica retinite pigmentosa (RP), nota anche come distrofia dei bastoncelli e dei coni (RCD), dovuta alla perdita primitiva dei fotorecettori dei bastoncelli e, secondariamente, dei fotorecettori dei coni, le CRD sono caratterizzate da una sequenza opposta. La CRD presenta un coinvolgimento primitivo dei coni e, a volte, la perdita concomitante dei coni e dei bastoncelli. Questo spiega il fatto che i sintomi della CRD consistano essenzialmente in una riduzione dell'acuità visiva, difetti della visione dei colori, fotofobia e diminuzione della sensibilità alla visione centrale, seguita successivamente dalla perdita progressiva della visione periferica e dalla cecità notturna. Il decorso clinico della CRD è di solito più grave e rapido rispetto a quello della RCD, in quanto può comportare cecità precoce e invalidità. Tuttavia, nello stadio finale, le CRD non si differenziano dalle RCD. Le CRD sono spesso non sindromiche, ma possono comparire all'interno di alcune sindromi, come la sindrome di Bardet-Biedl (si veda questo termine) e l'atassia spinocerebellare tipo 7 (SCA7). Le CRD non sindromiche sono geneticamente eterogenee (finora

sono stati identificati dieci geni clonati e tre loci). I quattro principali geni-malattia coinvolti nella patogenesi delle CRD sono ABCA4 (che causa la malattia di Stargardt, e il 30-60% delle CRD autosomiche recessive), CRX e GUCY2D (responsabili di numerose forme di CRD autosomiche dominanti) e RPGR (che causa circa i due terzi delle RP legate all'X e una percentuale sottostimata delle CRD legate all'X). È probabile che alcune mutazioni nei geni che causano le RP e le distrofie maculari siano responsabili anche delle CRD. La diagnosi della CRD si basa sulla storia clinica, l'esame del fondo dell'occhio e l'elettoretinogramma. La diagnosi molecolare è disponibile per alcuni geni e la consulenza genetica è sempre indicata. Al momento non è disponibile nessuna terapia in grado di arrestare l'evoluzione della malattia o di restituire la vista. La prognosi per la vista è negativa. La terapia ha lo scopo di rallentare il processo degenerativo, trattare le complicazioni e aiutare i pazienti a fare fronte all'impatto psicosociale della cecità. *Autore: Dott. C. Hamel (febbraio 2007)*. Tratto da Cone rod dystrophies. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:7.

Laboratori

Diagnosi molecolare della distrofia dei cono e dei bastoncelli (gene ABCA4)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Distrofia dei cono e dei bastoncelli - amelogenesi imperfetta

Vedere: Sindrome di Jalili

Distrofia delle venti unghie

Vedere: Displasia ungueale

Distrofia dermo-condro-corneale

ORPHA79149

MIM: 221800

La distrofia dermo-condro-corneale è caratterizzata da osteocondrodistrofia delle mani e dei piedi, distrofia corneale e noduli cutanei attorno alle articolazioni metacarpofalangee e interfalangee, attorno al naso e alle orecchie e sulla parte posteriore del gomito. Possono essere presenti lesioni gengivali. È stata descritta in meno di 20 pazienti. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Distrofia miotonica di Steinert

ORPHA273

MIM: 160900

La distrofia miotonica di Steinert, nota anche come distrofia miotonica tipo 1, è una malattia muscolare caratterizzata da miotonia e da danni multiorgano, associata a debolezza muscolare di gravità variabile, aritmia e/o disturbi della conduzione cardiaca, cataratta, endocrinopatie, disturbi del sonno e calvizie. È la distrofia muscolare a esordio nell'età adulta più comune, con una prevalenza di 1/20.000. Questa malattia si associa a mutazioni di un locus sul cromosoma 19q13-2 (ripetizione anomala della tripletta CTG). La trasmissione è autosomica dominante e può verificarsi anticipazione (ossia la malattia tende ad aggravarsi e a manifestarsi più precocemente nelle generazioni successive). La diagnosi è confermata tramite tecniche genetiche molecolari dalla rilevazione delle anomalie del gene localizzato su 19q13-2. La consulenza genetica è molto delicata a causa della grande variabilità di espressione inter- e intrafamiliare. In considerazione della gravità delle forme neonatali, la diagnosi prenatale può essere proposta, in particolare nei casi a trasmissione materna. La presa in carico dovrebbe considerare un follow-up annuale multidisciplinare. Il decorso della malattia tende di solito

a evolvere lentamente, anche se a volte sono stati osservati casi di deterioramento rapido. Le aspettative di vita sono limitate dall'alta mortalità associata alle complicazioni cardiache e polmonari. *Autori: Dott. F. Bouhour, Dott. M. Bost e Dott. C. Vial (aprile 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della distrofia miotonica di Steinert CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare della distrofia miotonica di Steinert (gene DMPK)

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO

Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi molecolare della distrofia miotonica (gene DMPK)

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Pr. MELIS Maria Antonietta

Diagnosi molecolare della distrofia miotonica di Steinert Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della distrofia miotonica di Steinert Università degli Studi di Pisa, PISA

Pr. SICILIANO Gabriele

Diagnosi molecolare della distrofia miotonica di Steinert (gene DMPK)

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI
Pr. PALKA Giandomenico, Pr. STUPPIA Liborio

Diagnosi molecolare della distrofia miotonica di Steinert Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare della distrofia miotonica di Steinert (gene DMPK)

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Pr. DAMANTE Giuseppe, Dr. LONIGRO Renata

Diagnosi molecolare della distrofia miotonica di Steinert Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare della distrofia miotonica di Steinert Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della distrofia miotonica di Steinert Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della distrofia miotonica di Steinert (gene DMPK)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della distrofia miotonica di Steinert, tipo 1 (gene DMPK)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Diagnosi molecolare della distrofia miotonica di Steinert Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare della distrofia miotonica di Steinert (gene DMPK)

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO Vincenzo

Diagnosi genetica preconcettuale sul primo globulo polare (analisi dei microsatelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA

Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Associazioni

AIM Rare - Associazione Italiana contro le Miopatie Rare
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia miotonica, tipo 1

Vedere: Distrofia miotonica di Steinert

Distrofia miotonica, tipo 2

Vedere: Miopatia miotonica prossimale

Distrofia muscolare - cataratta congenita - ipogonadismo

ORPHA1875

MIM: 254000

Questa sindrome è caratterizzata da distrofia muscolare congenita, cataratta infantile e ipogonadismo. È stata descritta in 7 soggetti originari di un Paese isolato in Norvegia e in una persona non correlata. La trasmissione sembra autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare congenita da deficit di laminina alfa2

Vedere: Distrofia muscolare congenita, tipo 1A

Distrofia muscolare congenita di Ullrich

ORPHA75840

MIM: 254090

La distrofia muscolare congenita di Ullrich (UCMD) è caratterizzata da debolezza muscolare generalizzata, precoce e a evoluzione lenta, contratture multiple delle articolazioni prossimali, marcata ipermobilità delle articolazioni distali e intelligenza normale. Sono stati descritti meno di 50 casi confermati a livello molecolare. I segni alla nascita consistono in una debolezza dei muscoli della faccia, palato ogivale, dislocazione congenita delle anche, protrusione del calcagno, torcicollo, cifosi transitoria, contratture (in particolare ai gomiti e alle ginocchia) e iperlassità distale (alle mani, piedi e dita delle mani). Le tappe dello sviluppo motorio sono ritardate. Le articolazioni distali delle mani, delle caviglie, delle dita dei piedi e delle mani evidenziano iperestensibilità persistente durante tutta la vita, sebbene con l'età l'iperlassità distale possa esitare in contratture marcate in flessione delle dita e dei tendini di Achille. È comune il ritardo della crescita. Precocemente, durante la vita, alcune contratture possono risolversi spontaneamente, anche se possono ricorrere negli anni. Con l'evoluzione della malattia, si sviluppano rigidità spinale e scoliosi (nella prima o nella seconda decade di vita). I pazienti presentano di solito cute secca e liscia e ipercheratosi follicolare sulle superfici estensorie delle estremità. È comune l'insufficienza respiratoria precoce che può essere causa di morte. La UCMD è dovuta alle mutazioni nei geni che codificano per le catene alfa del collagene VI (COL6A1, COL6A2, e COL6A3) ed è trasmessa come carattere autosomico recessivo. La diagnosi si basa sulla storia del paziente e sulla rilevazione dei segni clinici caratteristici. Le analisi di laboratorio possono mostrare livelli sierici di creatinichinasi (CK) normali o leggermente elevati. La biopsia muscolare evidenzia l'assenza completa o parziale dell'immunomarcatura del collagene VI. L'individuazione delle mutazioni nei tre geni del collagene VI rappresenta il "gold standard" per la diagnosi. È possibile la diagnosi prenatale. Nel periodo neonatale, le diagnosi differenziali si pongono con la miopatia di Bethlem, le altre forme di distrofia muscolare congenita (CMD) e di miopatia, l'atrofia muscolare spinale, alcune forme della sindrome di Ehlers-Danlos e la sindrome di Marfan (si vedano questi

termini). Devono comunque essere presi in considerazione anche alcuni sottotipi di CMD, come la distrofia muscolare da deficit di merosina (MDC1A), la sindrome di Walker-Warburg, la malattia muscolo-occhio-cervello, e la CMD di Fukuyama, anche se in queste malattie il deficit cognitivo costituisce un sintomo principale. Al momento non è disponibile una terapia risolutiva, anche se le terapie di supporto possono migliorare considerevolmente la qualità della vita dei pazienti. Le principali terapie di supporto sono la fisioterapia, la mobilitazione precoce, lo stretching regolare e l'applicazione di stecche. Nella prima o nella seconda decade di vita diventa di solito necessario un ausilio respiratorio con ventilazione notturna. È imperativa la profilassi delle infezioni toraciche e l'uso tempestivo degli antibiotici. Può essere richiesta l'alimentazione con la gastrostomia, la correzione chirurgica delle contratture e la chirurgia finalizzata a prevenire l'evoluzione della scoliosi. È stato recentemente mostrato che i pazienti possono beneficiare della ciclosporina A. L'UCMD è una malattia progressiva grave. Molti pazienti non sono in grado di camminare o riescono a deambulare solo per un breve periodo di tempo, di solito prima della pubertà. I bambini possono alzarsi e camminare con l'aiuto di stecche ortopediche poste sugli arti inferiori. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare congenita di Ullrich (collagene VI)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Associazioni

AIM Rare - Associazione Italiana contro le Miopatie Rare
UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare congenita merosina-negativa

Vedere: Distrofia muscolare congenita, tipo 1A

Distrofia muscolare congenita, tipo 1A

ORPHA258

MIM: 607855

Le distrofie muscolari congenite fanno parte di un gruppo di malattie a esordio neonatale o nei primi mesi di vita. Si manifestano con ipotonia, debolezza muscolare, degli arti e del tronco e contratture muscolari. Sono noti diversi tipi. Nelle distrofie muscolari congenite con deficit di merosina, che rappresentano circa la metà delle distrofie muscolari congenite, lo sviluppo motorio è ritardato, mentre quello mentale è normale. Le distrofie muscolari congenite "merosina-positive" possono essere caratterizzate da rigidità precoce della colonna vertebrale, scoliosi e riduzione delle capacità di vita autonoma. *Autore: Prof. M. Fardeau (settembre 2002)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare e immunologica della distrofia muscolare congenita, con deficit di merosina (gene LAMA2)

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO

Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi immunoistochimica della distrofia muscolare congenita con deficit di merosina

Venetian Institute of Molecular Medicine, PADOVA

Pr. ANGELINI Corrado, Dr. FANIN Marina, Dr. TASCA Elisabetta

Diagnosi immunoistochimica della distrofia muscolare congenita senza deficit di merosina

Venetian Institute of Molecular Medicine, PADOVA

Pr. ANGELINI Corrado, Dr. FANIN Marina, Dr. TASCA Elisabetta

Associazioni

AIM Rare - Associazione Italiana contro le Miopatie Rare
UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare congenita, tipo 1B ORPHA98893

MIM: 604801

Associazioni

AIM Rare - Associazione Italiana contro le Miopatie Rare

Distrofia muscolare congenita, tipo 1C ORPHA52428

MIM: 606612

Laboratori**Diagnosi molecolare della distrofia muscolare congenita tipo 1C (gene FKRP)**

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi molecolare e immunologica delle distrofie muscolari congenite da alterata glicosilazione dell'alfa-destroglicano (geni POMT1, POMT2, POMGNT1, FKRP, FKTN, LARGE)

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO

Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare congenita tipo 1C (gene CAV3)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare congenita tipo 1C

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Associazioni

AIM Rare - Associazione Italiana contro le Miopatie Rare

Distrofia muscolare congenita, tipo 1D ORPHA98894

MIM: 608840

Laboratori**Diagnosi molecolare e immunologica delle distrofie muscolari congenite da alterata glicosilazione dell'alfa-destroglicano (geni POMT1, POMT2, POMGNT1, FKRP, FKTN, LARGE)**

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO

Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Associazioni

AIM Rare - Associazione Italiana contro le Miopatie Rare

Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica dominante, tipo 1A ORPHA266

MIM: 159000

La distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) identifica un gruppo di malattie da debolezza muscolare progressiva geneticamente determinate, nelle quali è coinvolta in maniera predominante o primaria la muscolatura del cingolo pelvico o della spalla. Oggi è possibile distinguere diversi sottotipi di LGMD, in base all'analisi proteica o all'analisi genetica. La forma LGMD 1A si trasmette con modalità autosomica dominante ed è causata da mutazioni nel gene che codifica per la miotilina, che è localizzato sul cromosoma 5q31. Il deficit di miotilina può anche causare la miopatia miofibrillare. La LGMD 1A è caratterizzata da disartria, in assenza di problemi cardiaci. La malattia insorge nei soggetti giovani-adulti. I livelli di creatinichinasi (CK) nel siero possono essere molto elevati. Non è noto nessun trattamento specifico; tuttavia molti pazienti si

sottopongono a chinesiterapia per prevenire il peggioramento delle contratture. La LGMD 1A è stata descritta solo in due famiglie. *Autore: Dott. A. van der Kooi (ottobre 2004)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica dominante tipo 1A, 1C (gene MYOT)**

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica dominante, tipo 1B ORPHA264

MIM: 159001

La distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) identifica un gruppo di malattie da debolezza muscolare progressiva geneticamente determinate, nelle quali è coinvolta in maniera predominante o primaria la muscolatura del cingolo pelvico o della spalla. Oggi è possibile distinguere diversi sottotipi di LGMD, in base all'analisi proteica o all'analisi genetica. La forma LGMD 1B si trasmette con modalità autosomica dominante ed è causata da mutazioni nel gene che codifica per la lamina A/C, che è localizzato sul cromosoma 1q21. Lo stesso difetto di lamina A/C può anche causare altre malattie neuromuscolari (distrofia muscolare di Emery-Dreifuss, cardiomiopatia dilatativa) o fenotipi non neuromuscolari (lipodistrofia ereditaria, sindromi da invecchiamento precoce). La LGMD 1B è caratterizzata da anomalie della conduzione cardiaca, associate a cardiomiopatia dilatativa. L'esordio avviene prima dei 20 anni. I livelli di creatinichinasi (CK) nel siero possono essere lievemente o moderatamente elevati. Non è noto nessun trattamento specifico; tuttavia molti pazienti si sottopongono a chinesiterapia per prevenire il peggioramento delle contratture. Nella popolazione olandese, questa forma corrisponde a circa l'11% di tutti i casi di LGMD. *Autore: Dott. A. van der Kooi (ottobre 2004)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della distrofia muscolare di Emery-Dreifuss autosomica dominante (laminopatia)**

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi molecolare e immunologica della distrofia muscolare dei cingoli autosomica dominante tipo 1B, 1C

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO

Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi molecolare delle laminopatie (deficit di lamina A/C)

Venetian Institute of Molecular Medicine, PADOVA

Pr. ANGELINI Corrado, Dr. TASCA Elisabetta

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica dominante tipo 1B, 1C

Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Pr. POLITANO Luisa

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica dominante con interessamento cardiaco, tipo 1B legata al cromosoma 1

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica dominante, tipo 1C ORPHA265

MIM: 607801

La distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) identifica un gruppo di malattie da debolezza muscolare progressiva geneticamen-

te determinate, nelle quali è coinvolta in maniera predominante o primaria la muscolatura del cingolo pelvico o della spalla. Oggi è possibile distinguere diversi sottotipi di LGMD, in base all'analisi proteica o all'analisi genetica. La forma LGMD 1C si trasmette con modalità autosomica dominante ed è causata dalle mutazioni nel gene che codifica per la caveolina-3, localizzato sul cromosoma 3p25. Le mutazioni dello stesso gene possono causare anche fascicolazioni muscolari e ipercreatinemia idiopatica. La LGMD1C esordisce durante l'infanzia. Non si associa a problemi cardiaci. I livelli di creatinichinasi (CK) nel siero possono essere molto elevati. Non è noto nessun trattamento specifico; tuttavia molti pazienti si sottopongono a chinesiterapia per prevenire il peggioramento delle contratture. *Autore: Dott. A. van der Kooi (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli tipo 1C e 2A (geni CAV3 e CAPN3)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. CITTADELLA Rita

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica dominante tipo 1A, 1C (gene MYOT)

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi molecolare e immunologica della distrofia muscolare dei cingoli autosomica dominante tipo 1B, 1C

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO

Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica dominante tipo 1C (gene CAV3)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi immunostochimica della distrofia muscolare dei cingoli autosomica dominante tipo 1C

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. BERTI Gianna, Pr. FEDERICO Antonio, Pr. MALANDRINI Alessandro

Diagnosi immunostochimica e molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica dominante tipo 1C (gene CAV3)

Venetian Institute of Molecular Medicine, PADOVA

Pr. ANGELINI Corrado, Dr. NASCIMBENI Annachiara, Dr. TASCA Elisabetta

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica dominante tipo 1B, 1C

Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Pr. POLITANO Luisa

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica dominante tipo 1C

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica dominante tipo 1C

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare delle caveolinopatie (gene CAV 3)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica dominante, tipo 1D

ORPHA34516

MIM: 603511

La distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) identifica un gruppo di malattie da debolezza muscolare progressiva geneticamente

determinate, nelle quali è coinvolta in maniera predominante o primaria la muscolatura del cingolo pelvico o della spalla. Oggi è possibile distinguere diversi sottotipi di LGMD, in base all'analisi proteica o all'analisi genetica. La forma LGMD 1D si trasmette con modalità autosomica dominante ed è stata associata al cromosoma 6. Non sono note caratteristiche cliniche particolari. L'esordio avviene nell'età adulta. I valori di creatinichinasi (CK) nel siero sono lievemente aumentati. Non è noto nessun trattamento specifico; tuttavia molti pazienti si sottopongono a chinesiterapia per prevenire il peggioramento delle contratture. *Autore: Dott. A. van der Kooi (ottobre 2004)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica dominante, tipo 1E

ORPHA34517

MIM: 602067

La distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) identifica un gruppo di malattie da debolezza muscolare progressiva geneticamente determinate, nelle quali è coinvolta in maniera predominante o primaria la muscolatura del cingolo pelvico o della spalla. Oggi è possibile distinguere diversi sottotipi di LGMD, in base all'analisi proteica o all'analisi genetica. La forma LGMD 1E si trasmette con modalità autosomica dominante ed è stata associata al cromosoma 7q in 2 famiglie. È caratterizzata da un esordio nell'età adulta avanzata, con possibile disfagia, in assenza di evidenti anomalie cardiache. Non è noto nessun trattamento specifico. *Autore: Dott. A. van der Kooi (ottobre 2004)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2A

ORPHA267

MIM: 253600

La distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) identifica un gruppo di malattie da debolezza muscolare progressiva geneticamente determinate, nelle quali è coinvolta in maniera predominante o primitiva la muscolatura del cingolo pelvico o della spalla. Oggi è possibile distinguere diversi sottotipi di LGMD in base all'analisi proteica o all'analisi genetica. La LGMD 2A si trasmette in maniera autosomica recessiva ed è causata da una mutazione nel gene che codifica per l'enzima proteolitico calpaina-3 (CAPN3), localizzato sul cromosoma 15q15. Vari pazienti affetti da LGMD 2A hanno confermato la relativa uniformità del quadro clinico, che consiste in una distrofia muscolare atrofica, prevalentemente simmetrica, con ipertrofia muscolare rara. Un segno precoce è rappresentato dalle contratture del tendine di Achille o in altre sedi. Sono presenti sintomi a livello del cingolo pelvico, sin dall'esordio, e scapole alate. L'età d'esordio è estremamente variabile, per lo più tra 8 e 15 anni, anche se di fatto è stato riportato un intervallo di esordio tra 2 e 40 anni. Il peggioramento del quadro clinico varia nelle diverse famiglie, che peraltro dimostrano una limitata variabilità intrafamiliarità. La malattia presenta una gravità minore rispetto alla distrofia muscolare di Duchenne e può avere un fenotipo molto lieve. Sono state descritte complicazioni respiratorie, ma non cardiache. L'uso della sedia a rotelle non avviene prima di 11-18 anni dall'esordio dei sintomi. L'attività della creatinichinasi (CK) nel siero è spesso aumentata di oltre 20 volte. La prevalenza dei casi di LGMD a trasmissione autosomica recessiva e sporadici è stata stimata in 1/200.000. Tra i casi di LGMD autosomica recessiva, il 33% è causato da mutazioni di CAPN3. Non è noto nessun trattamento specifico e molti pazienti si sottopongono a chinesiterapia per prevenire il peggioramento delle contratture. *Autore: Dott. A. van der Kooi (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli tipo 1C e 2A (geni CAV3 e CAPN3)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. CITTADELLA Rita

Diagnosi molecolare della calpainopatia

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi immunologica della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2C, 2E, 2F, 2I

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO

Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi biochimica e molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A (gene CAPN3)

Venetian Institute of Molecular Medicine, PADOVA

Pr. ANGELINI Corrado, Dr. FANIN Marina, Dr. NASCIMBENI Annachiara

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2G, 2I (gene calpaina 3)

Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Pr. POLITANO Luisa

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2I (geni FKRP, calpaina-3, disferlina)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2B

ORPHA268

MIM: 253601

Laboratori**Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2B, 2H, 2K, 2G, 2I (geni DYSF, TRIM32, POMT1)**

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi immunologica della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2C, 2E, 2F, 2I

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO

Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi immunoistochimica della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F e 2G

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. BERTI Gianna, Pr. FEDERICO Antonio, Pr. MALANDRINI Alessandro

Diagnosi immunoistochimica della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2B, tipo Miyoshi (gene DYSF)

Venetian Institute of Molecular Medicine, PADOVA

Pr. ANGELINI Corrado, Dr. FANIN Marina, Dr. TASCA Elisabetta

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2I (geni FKRP, calpaina-3, disferlina)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2C

ORPHA353

MIM: 253700

La distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) identifica un gruppo di malattie da debolezza muscolare progressiva geneticamente determinate, nelle quali è coinvolta in maniera predominante o

primitiva la muscolatura del cingolo pelvico o della spalla. Oggi è possibile distinguere diversi sottotipi di LGMD, in base all'analisi proteica o all'analisi genetica. La LGMD 2C è una forma a trasmissione autosomica recessiva, causata dalle mutazioni nel gene che codifica per il gamma-sarcoglicano, localizzato sul cromosoma 13q12. La LGMD 2C è caratterizzata da scapole alate e ipertrofia del polpaccio. L'esordio avviene di solito prima dei 10 anni. In circa il 20% dei casi è coinvolto il cuore. I livelli di creatinichinasi (CK) nel siero sono sempre elevati. La prevalenza dei casi di LGMD autosomica recessiva e sporadica è stata stimata in 1/200.000, ma è molto più elevata in almeno due gruppi di pazienti: la popolazione Rom di Roma (C283Y) e quella mediterranea, in particolare del Nord Africa (del525T). È stato stimato che meno del 10% dei pazienti con LGMD autosomica recessiva originino da mutazioni del locus 13q. Non è noto nessun trattamento specifico; tuttavia molti pazienti si sottopongono a chinesiterapia per prevenire il peggioramento delle contratture. *Autore: Dott. A. van der Kooi (ottobre 2004)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare delle sarcoglicanopatie alfa, beta, gamma e delta**

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi immunologica della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2C, 2E, 2F, 2I

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO

Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi immunoistochimica della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F e 2G

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. BERTI Gianna, Pr. FEDERICO Antonio, Pr. MALANDRINI Alessandro

Diagnosi biochimica e molecolare delle sarcoglicanopatie (geni SGCA, SGCB, SGCD, SGCG)

Venetian Institute of Molecular Medicine, PADOVA

Pr. ANGELINI Corrado, Dr. BOITO Chiara, Dr. FANIN Marina, Dr. NASCIMBENI Annachiara

Diagnosi molecolare delle sarcoglicanopatie alfa, beta, gamma e delta

Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Pr. POLITANO Luisa

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2C

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2D

ORPHA62

MIM: 608099

La distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) identifica un gruppo di malattie da debolezza muscolare progressiva geneticamente determinate, nelle quali è coinvolta in maniera predominante o primaria la muscolatura del cingolo pelvico o della spalla. Oggi è possibile distinguere diversi sottotipi di LGMD, in base all'analisi proteica o all'analisi genetica. La LGMD 2D si trasmette con modalità autosomica recessiva ed è causata da mutazioni nel gene adalina, che mappa sul cromosoma 17q21 e codifica per l'alfa-sarcoglicano, una glicoproteina associata alla distrofina. La gravità del fenotipo è correlata con l'entità del deficit di alfa-sarcoglicano nel muscolo. Questa sarcoglicanopatia è caratterizzata da scapole alate e ipertrofia del polpaccio. L'età d'esordio è compresa tra 2 e 15 anni. Il cuore è coinvolto in circa il 20% dei casi. L'attività della creatinichinasi (CK) nel siero è sempre elevata.

La prevalenza dei casi recessivi e sporadici di LGMD è stata stimata in 5,7/1.000.000. Tra le forme autosomiche recessive, si calcola che il 17% sia causato da mutazioni del gene *adalina*. Non è noto un trattamento specifico; tuttavia, molti pazienti si sottopongono a fisioterapia per prevenire un peggioramento delle contrazioni. *Autore: Dott. A. van der Kooi (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle sarcoglicanopatie alfa, beta, gamma e delta

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi immunologica della distrofia

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO
Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato

Diagnosi immunostochimica della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F e 2G

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. BERTI Gianna, Pr. FEDERICO Antonio, Pr. MALANDRINI Alessandro

Diagnosi biochimica e molecolare delle sarcoglicanopatie (geni SGCA, SGCB, SGCD, SGCG)

Venetian Institute of Molecular Medicine, PADOVA

Pr. ANGELINI Corrado, Dr. BOITO Chiara, Dr. FANIN Marina, Dr. NASCIMBENI Annachiara

Diagnosi molecolare delle sarcoglicanopatie alfa, beta, gamma e delta

Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Pr. POLITANO Luisa

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2E

ORPHA119

MIM: 604286

La distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) identifica un gruppo di malattie da debolezza muscolare progressiva geneticamente determinate, nelle quali è coinvolta in maniera predominante o primitiva la muscolatura del cingolo pelvico o della spalla. Oggi è possibile distinguere diversi sottotipi di LGMD in base all'analisi proteica o all'analisi genetica. La LGMD 2E è una forma a trasmissione autosomica recessiva ed è causata da una mutazione nel gene che codifica per il beta-sarcoglicano, localizzato sul cromosoma 4q12. La LGMD 2E è caratterizzata da scapole alate e ipertrofia del polpaccio. L'età d'esordio è di solito tra i 2 anni e l'età medio-adolescenziale. In circa il 20% dei casi è coinvolto il cuore. I valori della creatininchinasi (CK) nel siero sono sempre elevati. La prevalenza totale delle sarcoglicanopatie primarie nel nord-est di Italia è stata stimata intorno a 1/200.000. Non è noto nessun trattamento specifico; tuttavia molti pazienti si sottopongono a chinesiterapia per prevenire il peggioramento delle contratture. *Autore: Dott. A. van der Kooi (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle sarcoglicanopatie alfa, beta, gamma e delta

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi immunologica della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2C, 2E, 2F, 2I

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO
Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi molecolare delle sarcoglicanopatie

Università degli Studi di Pisa, PISA

Pr. SICILIANO Gabriele

Diagnosi immunostochimica della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F e 2G

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. BERTI Gianna, Pr. FEDERICO Antonio, Pr. MALANDRINI Alessandro

Diagnosi biochimica e molecolare delle sarcoglicanopatie (geni SGCA, SGCB, SGCD, SGCG)

Venetian Institute of Molecular Medicine, PADOVA

Pr. ANGELINI Corrado, Dr. BOITO Chiara, Dr. FANIN Marina, Dr. NASCIMBENI Annachiara

Diagnosi molecolare delle sarcoglicanopatie alfa, beta, gamma e delta

Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Pr. POLITANO Luisa

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2F

ORPHA219

MIM: 601287

La distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) identifica un gruppo di malattie da debolezza muscolare progressiva geneticamente determinate, nelle quali è coinvolta in maniera predominante o primaria la muscolatura del cingolo pelvico o della spalla. Oggi è possibile distinguere diversi sottotipi di LGMD, in base all'analisi proteica o all'analisi genetica. La LGMD 2F è una forma a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni nel gene che codifica per il gamma-sarcoglicano, localizzato sul cromosoma 5q33. La LGMD 2F è caratterizzata da scapole alate e ipertrofia del polpaccio. L'esordio avviene tra i 2 e i 10 anni. In circa il 20% dei casi è coinvolto anche il cuore. I valori di cheratinchinasi (CK) nel siero sono sempre elevati. La prevalenza totale delle sarcoglicanopatie primitive nel nord-est Italia è stata stimata intorno a 1/200.000. Non è noto nessun trattamento specifico; tuttavia molti pazienti si sottopongono a chinesiterapia per prevenire il peggioramento delle contratture. *Autore: Dott. A. van der Kooi (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle sarcoglicanopatie alfa, beta, gamma e delta

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi immunologica della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2C, 2E, 2F, 2I

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO
Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi molecolare delle sarcoglicanopatie

Università degli Studi di Pisa, PISA

Pr. SICILIANO Gabriele

Diagnosi immunostochimica della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F e 2G

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. BERTI Gianna, Pr. FEDERICO Antonio, Pr. MALANDRINI Alessandro

Diagnosi molecolare delle sarcoglicanopatie alfa, beta, gamma e delta

Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Pr. POLITANO Luisa

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2G

ORPHA34514

MIM: 601954

La distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) identifica un gruppo di malattie da debolezza muscolare progressiva geneticamente determinate, nelle quali è coinvolta in maniera predominante o primaria la muscolatura del cingolo pelvico o della spalla. Oggi è possibile distinguere diversi sottotipi di LGMD, in base all'analisi proteica o all'analisi genetica. La forma LGMD 2G si trasmette con modalità autosomica recessiva ed è causata da una mutazione nel gene che codifica la teletonina, localizzato sul cromosoma 17q11-12. La LGMD 2G è caratterizzata da debolezza distale anteriore e vacuoli cerchiati. L'esordio avviene di solito nei primi anni dell'adolescenza. Non esistono prove certe di un coinvolgimento cardiaco. I valori di creatinichinasi (CK) nel siero sono sempre elevati. La LGMD 2G è stata descritta solo in alcune famiglie. Non è noto nessun trattamento specifico; tuttavia molti pazienti si sottopongono a chinesiterapia per prevenire il peggioramento delle contratture. *Autore: Dott. A. van der Kooi (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2B, 2H, 2K, 2G, 2I (geni DYSF, TRIM32, POMT1)

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi immunocistochemica della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F e 2G

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. BERTI Gianna, Pr. FEDERICO Antonio, Pr. MALANDRINI Alessandro

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2G, 2I (gene calpaina 3)

Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Pr. POLITANO Luisa

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2H

ORPHA1878

MIM: 254110

La distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) identifica un gruppo di malattie da debolezza muscolare progressiva geneticamente determinate, nelle quali è coinvolta in maniera predominante o primaria la muscolatura del cingolo pelvico o della spalla. Oggi è possibile distinguere diversi sottotipi di LGMD, in base all'analisi proteica o all'analisi genetica. La LGMD 2H si trasmette con modalità autosomica recessiva ed è causata da una mutazione nel gene che codifica per TRIM32, localizzato sul cromosoma 9q31-q33. Il decorso della LGMD 2H è lentamente progressivo. L'età d'esordio è compresa tra 8 e 27 anni; alcuni pazienti sono asintomatici fino a 30 anni. Non esistono prove di un coinvolgimento cardiaco. L'attività della creatinichinasi (CK) nel siero è sempre elevata. La LGMD 2H è stata descritta soltanto in alcune famiglie del Nord America. Non è noto nessun trattamento specifico; tuttavia molti pazienti si sottopongono a chinesiterapia per prevenire il peggioramento delle contratture. *Autore: Dott. A. van der Kooi (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2B, 2H, 2K, 2G, 2I (geni DYSF, TRIM32, POMT1)

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2I

ORPHA34515

MIM: 606596

La distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) identifica un gruppo di malattie da debolezza muscolare progressiva geneticamente determinate, nelle quali è coinvolta in maniera predominante o primaria la muscolatura del cingolo pelvico o della spalla. Oggi è possibile distinguere diversi sottotipi di LGMD, in base all'analisi proteica o all'analisi genetica. La forma LGMD 2I si trasmette con modalità autosomica recessiva ed è causata da una mutazione nel gene che codifica FKRP, localizzato sul cromosoma 19q13.3. I pazienti descritti hanno delineato il quadro clinico della malattia, che varia tra la distrofia muscolare congenita grave e la distrofia muscolare lieve dei cingoli. All'esordio, i sintomi possono consistere in una mialgia indotta dallo stress e nella raddoppiatura. Le complicanze respiratorie e cardiache sono frequenti e occasionalmente non proporzionate, rispetto al coinvolgimento del muscolo cardiaco; è spesso necessario un supporto ventilatorio. I valori di creatinichinasi (CK) nel siero sono 5-70 volte più elevati rispetto alla norma. Non è noto nessun trattamento specifico; tuttavia molti pazienti si sottopongono a chinesiterapia per prevenire il peggioramento delle contratture. *Autore: Dott. A. van der Kooi (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2B, 2H, 2K, 2G, 2I (geni DYSF, TRIM32, POMT1)

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi immunologica della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2C, 2E, 2F, 2I

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO

Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2I

Venetian Institute of Molecular Medicine, PADOVA

Pr. ANGELINI Corrado, Dr. BOITO Chiara

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2G, 2I (gene calpaina 3)

Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Pr. POLITANO Luisa

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2I (geni FKRP, calpaina-3, diserfina)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2I

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2K

ORPHA86812

MIM: 609308

La distrofia muscolare dei cingoli di tipo 2K (LGMD 2K) è caratterizzata dalla insorgenza di affaticamento muscolare durante l'infanzia, associata a deficit cognitivo. Sono presenti anche modesta ipertrofia muscolare e microcefalia. Fino ad

oggi la sindrome è stata descritta in 10 maschi, la maggior parte dei quali appartiene a famiglie turche consanguinee. La LGMD 2K è dovuta a mutazioni del gene POMT1 (cromosoma 9) che codifica per la O-mannosiltransferasi 1, un enzima coinvolto nella glicosilazione proteica. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2B, 2H, 2K, 2G, 2I (geni DYSF, TRIM32, POMT1)

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare dei cingoli da deficit di alfa-sarcoglicano

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2D

Distrofia muscolare dei cingoli da deficit di beta-sarcoglicano

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2E

Distrofia muscolare dei cingoli da deficit di calpaina

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2A

Distrofia muscolare dei cingoli da deficit di caveolina-3

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica dominante, tipo 1C

Distrofia muscolare dei cingoli da deficit di delta-sarcoglicano

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2F

Distrofia muscolare dei cingoli da deficit di disferlina

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2B

Distrofia muscolare dei cingoli da deficit di gamma-sarcoglicano

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2C

Distrofia muscolare dei cingoli da deficit di lamina A/C

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica dominante, tipo 1B

Distrofia muscolare dei cingoli da deficit di miotilina

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica dominante, tipo 1A

Distrofia muscolare dei cingoli da deficit di teletonina

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2G

Distrofia muscolare dei cingoli da deficit di TRIM32

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2H

Distrofia muscolare dei cingoli - ritardo mentale

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2K

Distrofia muscolare della tibia

ORPHA609

MIM: 600334

La distrofia muscolare della tibia (TMD) è una miopatia distale autosomica dominante a insorgenza nell'adulto. Fino ad oggi sono stati diagnosticati circa 200 casi in Finlandia. Sono state anche osservate altre famiglie in Europa, al di fuori della Finlandia. L'età d'esordio è variabile, ma sempre dopo i 35 anni. La debolezza muscolare ha una progressione lenta, ma rimane confinata ai muscoli anteriori della tibia. I muscoli della mano sono di solito risparmiati e il cuore non viene coinvolto. Alcuni pazienti necessitano di un sostegno per deambulare negli stadi avanzati della malattia, ma sono in grado di camminare durante tutta la vita. Il livello sierico di creatinichinasi (CK) è normale o leggermente aumentato. L'elettromiografia dimostra cambiamenti miopatici. L'imaging muscolare (TAC o RMN) conferma il coinvolgimento selettivo dei muscoli anteriori della tibia e possibili lesioni disomogenee nei muscoli prossimali degli arti inferiori. La biopsia muscolare mostra vacuoli cerchiati nella metà dei casi. La TMD è stata associata a un locus sul cromosoma 2q31-33 e sono state recentemente identificate mutazioni nel gene della titina (TTN), che codifica per una proteina dei grossi filamenti muscolari, che si estende dalla banda Z fino alla linea M. Le mutazioni omozigoti TTN causano un fenotipo più grave associato ad anomalie dei cingoli. Tutti i pazienti Finlandesi presentano la stessa mutazione, a indicare un effetto fondatore. *Autore: Dott. I. Pennisson-Besnier (marzo 2004)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare di Duchenne e Becker

ORPHA262

MIM: 159050

Le distrofie muscolari di Duchenne e Becker (DMD e DMB) sono malattie neuromuscolari caratterizzate da atrofia e debolezza muscolare progressiva da degenerazione dei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci. La DMD è più frequente, ha un esordio più precoce ed è più grave rispetto alla DMB. La prevalenza della DMD è 1/3.300 neonati maschi (quindi 150-200 casi all'anno). La prevalenza della DMB varia tra 1/18.000 e 1/31.000 maschi. Nella DMD, i bambini cominciano spesso a camminare in ritardo. Le funzioni cognitive possono essere alterate. La diagnosi di solito viene posta attorno ai 5 anni, quando i bambini presentano un'andatura a base allargata e piedi in equinismo, in associazione con l'ipertrofia dei polpacci (segno di Gower). Le difficoltà nella deambulazione si presentano tra i 10 e i 12 anni. Insorge successivamente una scoliosi, una cardiomiopatia e un'insufficienza respiratoria restrittiva. La DMB ha un esordio più tardivo tra i 5 e i 15 anni, con deficit motorio prossimale, a progressione variabile. Il sintomo di esordio può essere il coinvolgimento cardiaco. Possono essere osservate anche altre forme cliniche (cardiomi-

patia isolata, intolleranza all'attività fisica, forme sintomatiche di distrofia muscolare di Duchenne e Becker nelle femmine portatrici; si veda questo termine). Entrambe le malattie sono dovute a mutazioni recessive legate all'X, correlate al deficit di distrofina nei muscoli cardiaco e scheletrico, che evolve in lesioni necrotizzanti progressive. Il gene della distrofina (DYS) è localizzato sul cromosoma Xp21.2; codifica per diverse isoforme. Sono al momento oggetto di studio possibili correlazioni genotipo-fenotipo. La diagnosi clinica può essere confermata con vari metodi. I livelli della creatinfosfochinasi sono da 50 a 200 volte superiori rispetto al normale nella DMD e tra 10 e 35 volte superiori nella DMB. La biopsia muscolare mostra varie alterazioni (fibre rigeneranti e necrotiche). Gli studi immunostochimici mostrano l'assenza della distrofina (DMD) o la sua presenza in quantità e/o qualità anomale (DMB). Le analisi molecolari evidenziano spesso delezioni del gene DYS. La diagnosi differenziale si pone con le sarcoglicanopatie. È importante lo screening delle femmine portatrici nella famiglia. La diagnosi prenatale richiede una preliminare precisa caratterizzazione molecolare nel probando. Il trattamento è sintomatico e multidisciplinare (prevenzione e trattamento delle retrazioni, fisioterapia, uso di protesi, artrodesi spinale a 12-15 anni, supporto tecnico), respiratorio (prevenzione e trattamento delle infezioni, fisioterapia respiratoria, ventilazione), cardiaco (ACE-inibitori, protezione cardiaca). La corticoterapia aiuta a stabilizzare la funzione motoria. È importante l'integrazione scolastica e sociale (ruolo delle associazioni dei pazienti). Nella DMD l'evoluzione è grave ed esita in un'insufficienza cardiorespiratoria letale nel giovane adulto; nella DMB l'evoluzione è più lenta e la durata della vita può anche essere normale. Si stanno sperimentando nuove strade, basate sulla terapia cellulare, sulla terapia genica (compreso lo skipping degli esoni) e sull'effetto delle glutamine. *Autori: Prof. B. Chavrol e Dott. C. Boulay (agosto 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

CNR, MANGONE (CS)
Dr. CITTADILLA Rita

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA
Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMÌ Corrado

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI
Pr. POLISTINA Maria Teresa, Dr. TIBERIO Claudia

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI
Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

A.O. S. Andrea, ROMA
Pr. CHESSA Luciana, Dr. LULLI Patrizia, Dr. PIANE Maria

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
Dr. TEDESCHI Silvana

Diagnosi molecolare e immunologica della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene distrofina)

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO
Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi molecolari delle distrofie muscolari

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. ARBUSTINI Eloisa

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene distrofina)

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Pr. MELIS Maria Antonietta

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Ospedale Santa Chiara, PISA
Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Università degli Studi di Pisa, PISA
Pr. SICILIANO Gabriele

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig. DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Diagnosi immunostochimica e Western blotting della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA
Dr. BERTI Gianna, Pr. FEDERICO Antonio, Pr. MALANDRINI Alessandro

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene distrofina)

Università degli Studi di Padova, PADOVA
Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI
Pr. PALKA Giandomenico, Pr. STUPPIA Liborio

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene distrofina)

Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI
Pr. POLITANO Luisa

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene distrofina)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA
Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Istituto di Diagnostica Clinica Proda, ROMA
Dr. FREZZA Katia, Dr. SABBADINI Guglielmo, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolari della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA
Dr. CEREDA Cristina, Dr. GRIECO Gaetano

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

LABOGEN S.a.S., CATANIA

Dr. GRILLO Agata

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi molecolare delle distrofinopatie (gene DYS)

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. ANGIUS Antonella, Pr. FURBETTA Mario

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsattelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA

Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene distrofina)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERRONA

Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

Parent Project - Genitori contro la Distrofia Muscolare di Duchenne & Becker - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss

ORPHA261

MIM: 181350

La distrofia muscolare di Emery-Dreifuss (DMED) è caratterizzata da debolezza muscolare e atrofia, con comparsa precoce di contratture tendinee e cardiomiopatia. La prevalenza è stimata in 1/300.000. La triade clinica è costituita da 1) contratture dei tendini d'Achille, del collo e dei gomiti, a esordio nella prima infanzia, che, con il tempo, causano una limitazione della mobilità articolare; 2) atrofia e debolezza muscolare a evoluzione lenta (inizialmente con distribuzione omero-peroneale, ma in seguito più diffusa); 3) cardiopatie (difetti di conduzione, disturbi del ritmo e cardiomiopatia dilatativa) che, di solito, si manifestano dopo i 20 anni e possono provocare morte improvvisa (a volte il sintomo iniziale della malattia) ed episodi ischemici da embolia. Il decorso della malattia e la gravità variano da famiglia a famiglia e da paziente a paziente all'interno della stessa famiglia. Sono stati osservati modelli diversi di trasmissione: legata all'X, autosomica dominante, autosomica recessiva. Sono stati identificati due geni-malattia, che codificano per le proteine ubiquitarie dell'involucro del nucleo: l'emeryna (EMD; Xq28) per la DMED legata all'X e la lamina A/C (LMNA; 1q21.2) per la DMED a trasmissione autosomica. Circa il 45% dei pazienti non presenta mutazioni in questi geni, suggerendo che devono essere ancora

identificati altri geni-malattia. La diagnosi si basa sul riconoscimento della triade clinica (anche se i segni cardiologici sono assenti all'esordio). L'imaging muscolare può rivelare il coinvolgimento isolato del soleo, che caratterizza i primi stadi della malattia. Per le forme legate all'X, l'immunorivellazione dell'emeryna in diversi tessuti (muscoli, linfoblasti, cute) documenta l'assenza o la diminuzione della proteina. La diagnosi può essere confermata con la ricerca delle mutazioni di EMD. Nelle forme autosomiche, l'analisi molecolare di LMNA è il solo approccio utile a confermare la diagnosi. Le principali diagnosi differenziali si pongono con le altre forme di miopatia associate a contratture, con o senza coinvolgimento cardiaco (miopatia di Bethlem, miopatie SEP11- e FKRP-correlate); miopatie desmina-correlate; miopatia miotonica prossimale; alcune forme di LGMD con coinvolgimento cardiaco (si vedano questi termini). La consulenza genetica dipende dalla modalità di trasmissione e dall'individuazione della mutazione. La diagnosi prenatale è possibile quando la mutazione è nota. La presa in carico deve comprendere: 1) misure ortopediche (dispositivi ortopedici, interventi chirurgici per le contratture del tendine di Achille e per la scoliosi); 2) trattamento della cardiopatia: farmaci antiaritmici, diuretici, ACE-inibitori, impianti cardiaci (stimolatore, defibrillatore), trapianto cardiaco in caso di insufficienza cardiaca terminale; 3) trattamento delle complicazioni respiratorie (ventilazione nasale, tracheotomia). La prognosi dipende dalla gravità delle contratture tendinee e del coinvolgimento cardiaco. La deambulazione può essere compromessa nei pazienti affetti dalle forme gravi della malattia. *Autori: Dott. G. Bonne e Dott. R. Ben Yaou (luglio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare di Emery-Dreifuss legata all'X

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare di Emery-Dreifuss autosomica dominante (laminopatia)

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare di Emery-Dreifuss legata all'X

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare di Emery-Dreifuss di tipo dominante (gene LMNA)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA

Pr. ARBUSTINI Eloisa

Diagnosi immunostochimica della distrofia muscolare di Emery-Dreifuss legata all'X

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. BERTI Gianna, Pr. FEDERICO Antonio, Pr. MALANDRINI Alessandro

Diagnosi immunostochimica della distrofia muscolare di Emery-Dreifuss legata all'X

Venetian Institute of Molecular Medicine, PADOVA

Pr. ANGELINI Corrado, Dr. FANIN Marina, Dr. TASCA Elisabetta

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare di Emery-Dreifuss legata all'X (gene STA)

Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Pr. POLITANO Luisa

Diagnosi molecolare della distrofia di Emery-Dreifuss (geni EMD e LMNA)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare di Emery-Dreifuss tipo dominante e recessivo (lamina A/C)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare delle distrofinoopatie (gene DYS)

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. ANGIUS Antonella, Pr. FURBETTA Mario

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare facio-scapolo-omerale

Vedere: Miopatia facio-scapolo-omerale

Distrofia muscolare oculofaringea

ORPHA270

MIM: 164300

La distrofia muscolare oculofaringea è una malattia autosomica dominante a insorgenza nell'adulto, a lenta progressione. È caratterizzata da ptosi palpebrale e disfagia, associate talvolta ad altri segni a carico della muscolatura cranica e degli arti. I primi casi furono descritti nella popolazione Francese del Canada, ma è stato successivamente dimostrato che la malattia è ubiquitaria. La malattia si manifesta attorno alla quarta-sesta decade di vita con ptosi ingravescente, generalmente accompagnata da contrazione compensatoria dei muscoli della fronte, che determina una postura anomala del collo. La disfagia compare precocemente e si accompagna a rigurgito nasale, con gravi episodi di aspirazione ab ingestis. La debolezza muscolare agli arti e al tronco, soprattutto a livello della muscolatura del bacino, è presente, ma varia notevolmente tra le persone affette, senza correlare con il grado di disfagia e la ptosi. I livelli ematici di creatinichinasi sono modestamente aumentati e l'elettromiografia dimostra che il deaumentamento delle fibre muscolari è modesto. La diagnosi si basa, oltre che sulla distribuzione della debolezza muscolare, sul riscontro, all'esame istologico, di inclusioni nel nucleo dei miociti. La presenza di vacuoli cerchiati è comune, ma essi sono meno specifici. La diagnosi molecolare si basa sul riscontro dell'espansione di una sequenza instabile di triplette GCG nel gene PABPN1, localizzato sul cromosoma 14q. Tuttavia, la patogenesi della malattia rimane oscura. Le terapie palliative consistono nella chirurgia palpebrale per la correzione della ptosi e l'intervento, in casi selezionati, sul muscolo cricofaringeo. *Autore: Prof. J.A. Urtizberea (febbraio 2004)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della distrofia muscolare oculofaringea (gene PABPN1)**

CNR, MANGONE (CS)

Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare oculofaringea (gene PABPN1)

IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)

Dr. CANNELLA Milena, Dr. MARTINO Tiziana, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare oculofaringea (gene PABPN1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare oculofaringea (gene PABPN1)

Policlinico Le Scotte, SIENA

Dr. BRUTTINI Mirella, Dr. MELONI Ilaria, Pr. RENIERI Alessandra

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare scleroatonica

Vedere: Distrofia muscolare congenita di Ullrich

Distrofia muscolare, tipo Becker

ORPHA98895

MIM: 300376

La distrofia muscolare tipo Becker (DMB) è una malattia neuromuscolare da atrofia e debolezza muscolare progressiva, secondaria alla degenerazione dei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci. La DMB colpisce in particolare i maschi con un'incidenza tra 1/18.000 e 1/31.000 maschi. Le femmine sono di solito asintomatiche, ma una piccola parte delle portatrici presenta forme leggere della malattia (forma sintomatica della distrofia muscolare di Duchenne e Becker nelle femmine portatrici; si veda questo termine). L'esordio di solito avviene nell'infanzia, spesso intorno agli 11 anni, e si presenta in diversi modi: nei bambini il primo segno può essere la deambulazione con appoggio sulle dita dei piedi o i crampi dopo un esercizio fisico, con o senza mioglobinuria. In quanto progressiva, la debolezza muscolare comporta diverse difficoltà funzionali (difficoltà a salire le scale o ad alzarsi da una sedia). In un paziente in precedenza non diagnosticato, il segno iniziale può consistere in una reazione simile a quella osservata nell'ipertermia maligna (si veda questo termine) dopo anestesia generale. Di rado la cardiomiopatia è il segno iniziale. L'esame clinico può rivelare pseudoipertrofia dei muscoli del polpaccio e atrofia di alcuni muscoli prossimali come i quadricipiti. Si evidenzia una debolezza muscolare prossimale e simmetrica, più grave negli arti inferiori rispetto a quelli superiori. Possono presentarsi contratture articolari, in particolare del tendine d'Achille. Non sono coinvolti i muscoli facciali, oculari e bulbari. La DMB ha una progressione lenta e circa il 40% dei pazienti diventa alla fine dipendente dalla sedia a rotelle. Nei pazienti sulla sedia a rotelle, la debolezza dei muscoli intercostali e del diaframma è la causa di insufficienza respiratoria restrittiva. Il coinvolgimento cardiaco si manifesta con una cardiomiopatia dilatativa, che può essere di gravità non proporzionata al coinvolgimento dei muscoli scheletrici. La DMB è recessiva legata all'X ed è dovuta al deficit di distrofina da delezione, mutazione o duplicazione in frame del gene DMD (Xp21.2). La diagnosi è sospettata in base al quadro clinico, alla storia familiare e agli esami di laboratorio (aumento della creatinichinasi sierica 10-100 volte rispetto ai valori normali). La diagnosi viene confermata dalle biopsie muscolari (alterazioni e colorazione debole della distrofina) e/o dai test molecolari del gene DMD. La diagnosi differenziale si pone con le distrofie muscolari dei cingoli, la distrofia muscolare di Duchenne, l'ipertermia maligna e le malattie metaboliche muscolari (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale è possibile se è stata identificata l'anomalia genetica nelle portatrici. È raccomandata la consulenza genetica: tutte le figlie di un maschio affetto sono portatrici e avranno il 50% di possibilità di avere figli maschi affetti. La presa in carico prevede un approccio multidisciplinare. La fisioterapia permette di ridurre le contratture articolari e di prolungare la capacità di deambulare. L'uso di ortesi caviglia-piedi nelle ore notturne è indicato nei bambini e permette di ridurre le contratture del tendine d'Achille. È importante il monitoraggio cardiaco e della respirazione. È raccomandato il trattamento precoce della cardiomiopatia con ACE-inibitori e nei casi più gravi il ricorso al trapianto cardiaco. I pazienti con insufficienza respiratoria beneficiano di vaccini antipneumococco e antinfluenzali. L'insufficienza respiratoria risponde alla BIPAP notturna, che corregge l'ipoventilazione notturna e può allungare la vita del paziente. La DMB ha una progressione lenta e un'ampia variabilità fenotipica. Nonostante l'esordio infantile, la deambulazione indipendente non è mai persa prima dei 16 anni. L'aspettativa di vita può essere normale o significativamente ridotta dalla cardiomiopatia dilatativa o dall'insufficienza respiratoria. *Autore: Dott. R. Quinlivan (settembre 2009)*.

Vedere: Distrofia muscolare di Duchenne e Becker

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare, tipo Duchenne

ORPHA98896

MIM: 310200

La distrofia muscolare tipo Duchenne (DMD) è una malattia neuromuscolare caratterizzata da atrofia e debolezza muscolare a progressione rapida, da degenerazione dei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci. La DMD colpisce prevalentemente gli uomini con un'incidenza stimata in 1/3.300 nati maschi. Le femmine di solito sono asintomatiche, anche se una piccola parte delle portatrici presenta forme leggere della malattia (forma sintomatica della distrofia muscolare di Duchenne e Becker nelle femmine portatrici; si veda questo termine). L'esordio avviene nella prima infanzia e i bambini affetti possono presentare ritardo nelle tappe dello sviluppo motorio o ritardo globale. I bambini affetti da DMD non sono di solito capaci di correre o saltare. La malattia ha un'evoluzione rapida e il bambino sviluppa un'andatura anserina con segno di Gower positivo. È difficoltoso il salire le scale e i bambini cadono frequentemente. La perdita della deambulazione autonoma avviene tra i 6 e i 13 anni, a un'età media di 9 anni e mezzo nei pazienti non trattati con gli steroidi. Dopo la perdita della deambulazione, si sviluppano rapidamente le contratture articolari e la scoliosi. La cardiomiopatia e l'insufficienza respiratoria rappresentano la causa di morte dei pazienti all'inizio della vita adulta. La DMD è una malattia recessiva legata all'X, nella quale il danno muscolare è dovuto all'assenza completa della distrofina, una proteina del sarcolemma, secondaria a mutazioni del gene DMD (Xp21.2). La diagnosi viene sospettata in base al quadro clinico, alla storia familiare e agli esami di laboratorio (la creatininchinasi sierica è 100-200 volte superiore ai livelli normali). La biopsia muscolare mostra alterazioni e la completa assenza della distrofina. Le analisi del DNA evidenziano delezioni frame-shift, duplicazioni o mutazioni nonsense del gene DMD. Le diagnosi differenziali si pongono con la distrofia muscolare tipo Becker e con le distrofie muscolari dei cingoli (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale è possibile nelle famiglie nelle quali la diagnosi sia stata confermata con le analisi molecolari. È molto importante la consulenza genetica: il rischio di ricorrenza è del 50% nei feti maschi di una madre portatrice. Le sorelle dei pazienti possono avere una probabilità del 50% di essere portatrici. È essenziale un approccio multidisciplinare. La fisioterapia prevede lo stretching passivo e l'uso di ortesi caviglia-piede nelle ore notturne per ridurre le contratture del tendine di Achille. Il trattamento con corticosteroidi (prednisolone, prednisone o deflazacort) è il più efficace. I corticosteroidi devono essere introdotti quando lo sviluppo motorio del bambino inizia a rallentare, di solito tra i 5 e i 7 anni di vita. Devono essere prese in carico le complicazioni dovute alla terapia con corticosteroidi, controllando il peso, provvedendo alla somministrazione di antagonisti H2 per la protezione gastrica, garantendo il monitoraggio e il trattamento dell'osteoporosi e la visita oculistica, stante il rischio di cataratta e di glaucoma. È necessario un regolare monitoraggio cardiaco per permettere un trattamento tempestivo con ACE-inibitori. La chirurgia può essere utile per la correzione della scoliosi e la BIPAP notturna è vantaggiosa per il trattamento dell'insufficienza respiratoria restrittiva. La DMD ha una prognosi sfavorevole e l'aspettativa di vita è significativamente ridotta. Il decesso si verifica di solito all'inizio della vita adulta. *Autore: Dott. R. Quinlivan (settembre 2009)*.

Vedere: Distrofia muscolare di Duchenne e Becker

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare, tipo Fukuyama

ORPHA272

MIM: 253800

La distrofia muscolare tipo Fukuyama è una forma di distrofia muscolare congenita progressiva caratterizzata da malformazioni cerebrali (lissencefalia "a ciotoli"), distrofia dei muscoli scheletrici, grave ritardo mentale, epilessia e disturbi nel movimento. La prevalenza è molto alta nella popolazione Giapponese ed è molto rara negli altri Paesi. L'incidenza annuale in Giap-

pone è stimata in 1-2/50.000 neonati. La malattia insorge nella prima infanzia. I sintomi iniziali comprendono le difficoltà alla suzione, il pianto debole, la flaccidità e il ritardo dello sviluppo. È caratteristica l'ipotonìa muscolare simmetrica generalizzata. Il paziente sviluppa contratture delle anche o delle ginocchia e delle articolazioni interfalangee. I sintomi successivi comprendono il viso caratteristicamente miopatico, la pseudoipertrofia dei polpacci e dell'avambraccio, le alterazioni oculari (disturbi della vista e displasia della retina). Nei bambini con una forma grave e in quelli che hanno più di 10 anni si osserva un progressivo coinvolgimento cardiaco e disturbi della deglutizione e dell'alimentazione (che causano polmonite ab ingestis e morte). Le crisi (convulsioni tonico-cloniche, crisi parziali complesse e parziali con generalizzazione secondaria, spasmi infantili, crisi toniche e miocloniche) si osservano nel 50% dei casi (età media di insorgenza tra 1 e 3 anni). In tutti i pazienti è presente ritardo mentale grave con quoziente intellettivo (QI) di solito compreso tra 30 e 60 punti. La trasmissione è autosomica recessiva. La malattia è causata dalle mutazioni del gene Fukutina (FKTN; 9q31-q33). La diagnosi si basa sul quadro clinico, sulle caratteristiche delle neuroimmagini e dell'elettromiografia, sui risultati della biopsia muscolare e sui test genetici. La diagnosi prenatale si effettua sul DNA estratto dagli amniociti (prelevati mediante amniocentesi attorno alla 15-18ª settimana di gestazione) o dai villi coriali (prelevati intorno alla 11-12ª settimana di gestazione). La consulenza genetica deve essere raccomandata ai genitori a rischio (portatori sani del gene-malattia). La diagnosi differenziale si pone con la distrofia muscolare di Duchenne e Becker e con le altre distrofie associate alla lissencefalia tipo 2 (note come distroglicanopatie). Le anomalie del cervello, quelle cerebellari e quelle oculari osservate nella maggior parte dei pazienti sono simili a quelle della sindrome MEB (sindrome muscolo-occhio-cervello; si veda questo termine), che costituisce la diagnosi più probabile al di fuori del Giappone. Per questo motivo esiste una tendenza crescente a unificare i due termini in senso globale, definendo la malattia sindrome MEB/FCMD. La presa in carico comprende la fisioterapia, il trattamento delle complicanze ossee, respiratorie e cardiache, il supporto alla respirazione e il trattamento medico o chirurgico dei disturbi gastrointestinali e della nutrizione. Le crisi richiedono l'uso di farmaci antiepilettici. Deve essere monitorata la respirazione e la funzione cardiaca. La prognosi dipende dalla gravità delle complicanze, in particolare quelle neurologiche, cardiache e respiratorie. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Fukuyama (gene FKTN)**

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia muscolare, tipo Selcen

ORPHA199340

MIM: 612954

La distrofia muscolare tipo Selcen è caratterizzata da debolezza muscolare progressiva agli arti e assiale, associata a cardiomiopatia e insufficienza respiratoria grave in età adolescenziale. La malattia esordisce nell'infanzia e progredisce rapidamente. Sono stati descritti 3 pazienti, due dei quali presentavano colonna rigida e uno neuropatia periferica. La malattia è caratterizzata dalla disintegrazione dei dischi Z, dall'esteso accumulo di detriti granulari e dalla presenza di inclusioni di dimensioni più grandi e di apoptosi, in una piccola percentuale dei nuclei. La malattia è causata dalle mutazioni nel gene BAG3, che codifica per una proteina localizzata a livello dei dischi Z. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2009)*.

Vedere: Miopatia miofibrillare

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofia neuroassonale infantile

ORPHA35069

MIM: 256600

La distrofia neuroassonale infantile (INAD) è una malattia neurodegenerativa rara caratterizzata da regressione psicomotoria, deterioramento mentale progressivo con segni piramidali simmetrici e ipotonìa marcata a livello del tronco, che evolvono verso la tetraplegia spastica, il deficit visivo e la demenza. L'epilessia è rara e di solito si manifesta negli stadi avanzati della malattia. La prevalenza non è nota, ma sono stati riferiti più di 150 casi. La malattia si presenta generalmente tra i 6 mesi e i 3 anni. Il sintomo iniziale è il rallentamento dello sviluppo psicomotorio, seguito da una regressione, che comporta la perdita delle precedenti acquisizioni. La regressione psicomotoria si associa a ipotonìa ingravescente, con debolezza muscolare che evoca una miopatia o una atrofia muscolare spinale. Può essere presente atrofia muscolare, espressione di un disturbo dei motoneuroni inferiori, che può causare, in alcuni pazienti, la perdita o la diminuzione dei riflessi tendinei profondi. Sono costanti i segni piramidali, con positività del segno di Babinski. La sintomatologia visiva è di solito precoce e significativa; comprende lo strabismo, il nistagmo pendolare, lo scoordinamento dei movimenti oculari, l'atrofia ottica e la riduzione del visus. La trasmissione è autosomica recessiva. Un locus-malattia è stato recentemente mappato sul cromosoma 22q12-q13 e sono state identificate mutazioni nel gene PLA2G6, che codifica per una fosfolipasi A2 di gruppo VI non dipendente dal calcio, che riveste un ruolo essenziale nell'omeostasi della membrana cellulare. Le mutazioni modificano il metabolismo fosfolipidico e provocano un accumulo anomalo di ferro nelle cellule. Il segno patognomonico della malattia è la presenza di un danno assonale e di "corpi sferoidi" nel sistema nervoso centrale e periferico, che si evidenziano con biopsie della cute, del sistema nervoso, della congiuntiva e del retto. Possono essere utili, ai fini diagnostici, gli esami elettrofisiologici e radiologici. La diagnosi si basa sulla combinazione dei dati clinici e di quelli istologici. Si sta rendendo possibile la diagnosi molecolare prenatale. Al momento non è disponibile nessuna terapia specifica. La presa in carico si basa sulla fisioterapia e sul trattamento sintomatico della spasticità. *Autore: Dott. N. Nardocci (novembre 2006)*.

Vedere: Neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Distrofia progressiva dei con

ORPHA1871

MIM: 180020

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Distrofia toracica asfissante del neonato

Vedere: Sindrome di Jeune

Distrofia trombocitica emorragipara

Vedere: Sindrome di Bernard-Soulier

Distrofia vitelliforme

Vedere: Malattia di Best

Distrofie dei con

Vedere: Distrofia progressiva dei con

Distrofie muscolari dei cingoli

ORPHA263

Le distrofie muscolari dei cingoli (LGMD) sono un gruppo di malattie muscolari genetiche progressive, nelle quali è soprattutto coinvolta la muscolatura del cingolo pelvico e scapolare. Si trasmettono come carattere autosomico recessivo o dominante. Si distinguono diversi sottotipi di LGMD, in base alle analisi genetiche e proteiche. Tutte le altre malattie che presentano debolezza dei cingoli, come le sindromi dei cingoli, devono essere escluse al momento della diagnosi. Il quadro clinico della LGMD autosomica recessiva è molto simile a quello della distrofia muscolare di Duchenne e Becker (DMD/BMD). Nelle famiglie recessive, è molto raro l'esordio dopo i primi vent'anni, ma un esordio più tardivo è possibile nei casi dominanti. L'evoluzione della debolezza muscolare è inevitabile e può essere rapida o molto lenta. Un'indagine svolta nei Paesi Bassi, utilizzando precisi criteri diagnostici, ha identificato una prevalenza di 8,1/1.000.000 per tutti i casi di LGMD e di 5,7/1.000.000 per i casi autosomici recessivi e sporadici. È attualmente possibile identificare diversi sottotipi di LGMD 2 (forme autosomiche recessive) sulla base di mutazioni geniche e/o del deficit di prodotti genici. Non è disponibile nessun trattamento specifico; molti pazienti si sottopongono a chinesiterapia per prevenire il peggioramento delle contratture. Nella maggior parte dei pazienti, la debolezza progressiva esita in disabilità che richiede ulteriori aiuti e terapie di correzione. *Autore: Dott. A. van der Kooi (febbraio 2004)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Distrofinopatia di Becker

Vedere: Distrofia muscolare, tipo Becker

Distrofinopatia di Duchenne

Vedere: Distrofia muscolare, tipo Duchenne

Distrofinopatia di Duchenne e Becker

Vedere: Distrofia muscolare di Duchenne e Becker

Disturbi bipolari

ORPHA2986

MIM: 125480

Il disturbo bipolare è caratterizzato dalla comparsa di ripetuti episodi depressivi, maniacali, ipomaniacali o misti, intervallati da periodi nei quali il paziente sembra non presentare gravi disfunzioni psichiche. Questi disturbi dell'umore sono stati associati dapprima alla psicosi maniaco-depressiva e al disturbo maniaco-depressivo e, successivamente e in accordo con l'attuale classificazione delle malattie, al disturbo bipolare. La prevalenza nella popolazione generale è stata stimata in 1-2/100 e pertanto non si tratta di una malattia rara. Nella malattia sono implicati diversi fattori, compresa la predisposizione genetica e i fattori ambientali. L'associazione tra alcuni

fattori genetici e la comparsa del disturbo maniaco-depressivo è stata accertata da molto tempo e si basa sull'osservazione di un rischio aumentato (10%) di contrarre la malattia per i consanguinei di primo grado del probando. Lo studio dei gemelli ha fornito supporto a questa ipotesi. Nella maggior parte dei casi, le conseguenze sulla vita sociale, familiare e professionale sono minime, se viene seguita correttamente la terapia mirata ad impedire la ricorrenza degli episodi. *Autori: Dott. C. Henry e Dott. C. Gay (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disturbi dello sviluppo sessuale 46,XX - anomalie scheletriche

ORPHA2975

MIM: 264270

Questa sindrome è caratterizzata da amenorrea primitiva, ambiguità dei genitali e anomalie scheletriche (ipoplasia dei condili mandibolari, ipoplasia della mascella, lussazione unilaterale bilaterale della testa del radio ecc.). È stata descritta in due sorelle nate da genitori consanguinei. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disturbi dello sviluppo sessuale 46,XY da deficit di 17-beta-idrossisteroide deidrogenasi, tipo 3

ORPHA752

MIM: 264300

Il deficit dell'isoenzima 3 della 17-beta-idrossisteroide deidrogenasi (17betaHSD tipo 3) è una malattia rara autosomica recessiva caratterizzata da pseudoermafroditismo maschile (MPH), una condizione con incompleta differenziazione dei genitali maschili in maschi 46,XY. L'incidenza della malattia è stata stimata in 1/147.000 nei Paesi Bassi. L'enzima 17betaHSD tipo 3 catalizza la conversione dell'androstenedione in testosterone nel testicolo. La mancanza di testosterone nel testicolo fetale dà origine a individui geneticamente maschi, con genitali esterni femminili. I pazienti di solito presentano alla nascita genitali esterni femminili o ambigui, con clitoridomegalia, fusione labioscrotale posteriore e borsa vaginale perineale a fondo cieco. I testicoli sono palpabili a livello inguinale o all'interno delle pieghe labioscrotali. Il tratto urogenitale interno (epididimi, vasi deferenti, vescicole seminali, condotti eiaculatori) è bene sviluppato; sono assenti la prostata e le strutture mülleriane. Anche se alcuni pazienti con difetti meno gravi vengono cresciuti come maschi, i maschi affetti di solito sono cresciuti come femmine. Tuttavia, alla pubertà sviluppano segni di virilizzazione (ingrossamento fallico, caratteristiche sessuali maschili secondarie) e ginecomastia, a causa dell'aumento del testosterone sierico, secondario alla conversione dell'androstenedione in testosterone, attraverso gli isoenzimi 17betaHSD extragonadici. Tutti i pazienti sono sterili. La valutazione ormonale dei livelli basali e dopo stimolo con hCG (gonadotropina corionica umana) mostra livelli aumentati di androstenedione e valori diminuiti di testosterone, con un rapporto androstenedione/testosterone elevato. Prima della pubertà, è spesso necessario per la diagnosi il test di stimolazione con hCG, in quanto i livelli basali possono essere non informativi. Sono state riportate almeno 20 mutazioni nel gene dell'isoenzima 17betaHSD tipo 3 (HSD17B3), localizzato in 9q22. Si tratta di mutazioni prevalentemente missenso/non senso, senza una significativa correlazione genotipo/fenotipo. Il deficit di 17-chetosteroido reductasi è spesso sottodiagnosticato nell'infanzia e viene evidenziato solo alla pubertà in soggetti geneticamente maschi, cresciuti come femmine, che hanno sviluppato irtutismo e amenorrea pri-

maria, oppure cresciuti come maschi, che presentano ginecomastia e sviluppo genitale maschile incompleto. Se la diagnosi viene posta alla nascita, l'attribuzione del genere deve essere discussa, a seconda dei risultati attesi dalla chirurgia plastica masculinizzante dei genitali. Se viene assegnato il sesso femminile, devono essere eseguite la chirurgia plastica femminilizzante dei genitali e l'asportazione delle gonadi. La diagnosi prenatale è disponibile nelle famiglie dei pazienti, se sono state caratterizzate le mutazioni causali. *Autore: Dott. C. Sevin (febbraio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit di 17-beta-idrossisteroide deidrogenasi (gene HSD17B3)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Disturbi maniaco-depressivi

Vedere: Disturbi bipolari

Disturbi psicogeni del movimento

ORPHA71519

I disturbi psicogeni del movimento non sono attribuibili a nessuna patologia strutturale o neurochimica, ma rappresentano i sintomi latenti di una malattia psichiatrica o di una simulazione. Molti di questi casi rientrano nella categoria psichiatrica dei disturbi di conversione del sottotipo motorio. La prevalenza non è nota. L'esordio avviene durante l'adolescenza o l'età adulta e la malattia può interessare tutto lo spettro dei movimenti descritti nei disturbi del movimento (tremore, distonia, corea, bradicinesia, mioclonia, tic, atetosi, ballismo, scoordinamento cerebellare). Può causare anche disturbi del linguaggio e della deambulazione. I disturbi psicogeni di solito si presentano con movimenti complessi che appartengono a fenomenologie diverse, spesso incongruenti con i disturbi organici del movimento, e colpiscono varie regioni del corpo. Il tremore sembra essere il segno più comune, seguito dalla distonia, dalla bradicinesia, dalla mioclonia e da altri movimenti anomali meno comuni. La maggior parte dei pazienti presenta due o più sintomi. Spesso i sintomi compaiono improvvisamente e il massimo grado di gravità e di disabilità viene raggiunto molto rapidamente. Altri sintomi caratteristici sono la lentezza intenzionale dei movimenti, la distraibilità, l'incostanza, la suggestione, i sintomi parossistici e la scomparsa dei sintomi dopo somministrazione di placebo o quando il paziente è convinto di non essere osservato. La malattia si associa di solito ad altri sintomi psicogeni, come la falsa debolezza, i disturbi della sensibilità o l'ipersensibilità al dolore. La depressione e l'ansia sono comuni. Si distinguono tre categorie dei disturbi psicogeni del movimento: quelli somatoformi, quelli fittizi e la simulazione. I disturbi somatoformi comprendono i disturbi di conversione e di somatizzazione. I disturbi fittizi fanno riferimento ai sintomi prodotti intenzionalmente per ottenere un beneficio psicologico, mentre la simulazione è la produzione intenzionale del sintomo per ottenere un beneficio materiale. La diagnosi si basa di solito sui rilievi clinici, ma possono essere utili anche alcuni test adiuvanti. L'elettromiografia consente di differenziare il tremore e la mioclonia psicogena da quelli di origine organica. L'imaging neurologico mediante [123 I] beta-CIT SPECT e [18F] DOPA-PET viene a volte utilizzato nel caso del parkinsonismo di difficile diagnosi, in modo da escludere l'eziologia organica. La presa in carico deve evitare ogni tipo di danno iatrogeno, dovuto alla somministrazione al paziente di test invasivi inutili o di terapie inappropriate, deve essere finalizzata ad ottenere una diagnosi precoce ed esatta e deve facilitare l'accesso a cure psichiatriche adeguate. Le sperimentazioni cliniche sono poco numerose, ma i dati disponibili indicano che la combinazione della psicoterapia con cure psichiatriche specifiche (finalizzate al trattamento di condizioni coesistenti, come la depressione o l'ansia) può portare benefici. La prognosi è variabile, ma è migliore rispetto a quella

dei pazienti affetti da altri disturbi somatoformi, come i sintomi sensoriali, la debolezza o il dolore. La presenza della comorbilità psichiatrica (depressione o ansia) è un fattore prognostico positivo. I fattori prognostici negativi sono la persistenza dei sintomi nel lungo periodo, la comparsa insidiosa dei movimenti, una prima diagnosi psichiatrica di ipocondria, i disturbi fittizi o la simulazione. Se i disturbi psicogeni del movimento non vengono trattati, rischiano di diventare cronici. I dati di follow-up di diverse serie documentano la persistenza dei sintomi nel 65-95% dei casi. *Autore: Dott. V. Hinson (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Disturbo cerebelloparenchimale IV

Vedere: Sindrome di Joubert

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1a

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1a

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1b

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1b

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1c

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1c

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1d

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1d

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1e

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1e

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1f

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1f

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1g

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1g

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1h

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1h

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1i

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1i

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1k

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1k

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1L

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1l

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1m

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1m

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 2a

Vedere: Sindrome CDG, tipo 2a

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 2b

Vedere: Sindrome CDG, tipo 2b

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 2d

Vedere: Sindrome CDG, tipo 2d

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 2e

Vedere: Sindrome CDG, tipo 2e

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 2h

Vedere: Sindrome CDG, tipo 2h

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 2j

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1j

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1a

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1a

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1b

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1b

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1c

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1c

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1d

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1d

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1e

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1e

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1f

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1f

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1g

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1g

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1h

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1h

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1i

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1i

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1la

Vedere: Sindrome CDG, tipo 2a

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1lb

Vedere: Sindrome CDG, tipo 2b

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1ld

Vedere: Sindrome CDG, tipo 2d

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1le

Vedere: Sindrome CDG, tipo 2e

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo IIh

Vedere: Sindrome CDG, tipo 2h

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo IIj

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1j

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo IIk

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1k

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo IIL

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1l

Disturbo congenito della glicosilazione, tipo IIm

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1m

Disturbo dello sviluppo sessuale 46,XY da deficit di 5-alfa-reduttasi 2

ORPHA753

MIM: 264600

Il deficit di 5-alfa-reduttasi 2 è una malattia rara autosomica recessiva che causa pseudoermafroditismo maschile (MPH), una condizione caratterizzata da differenziazione incompleta dei genitali maschili in pazienti 46,XY. L'enzima 5-alfa-reduttasi 2, codificato dal gene SRD5A2, catalizza la conversione del testosterone (T) in diidrotestosterone (DHT), essenziale per la normale differenziazione dei genitali maschili esterni e lo sviluppo del seno urogenitale. La sindrome classica (ipospadia pseudovaginale perineoscrotale) è caratterizzata alla nascita da genitali esterni ambigui, con fallo simil-clitoride, ipospadia, scroto bifido e persistenza del seno urogenitale, con sacco vaginale perineale a fondo cieco. Tuttavia, il fenotipo dei genitali esterni può variare tra quello di una femmina completa e un maschio con ipospadia e/o micropene. I testicoli sono localizzati nelle pieghe labioscrotali o nei canali inguinali. È bene sviluppato il tratto urogenitale interno, mentre sono assenti le strutture che derivano dai dotti mülleriani. Durante la pubertà, ammesso che non sia stata eseguita la gonadectomia, si manifesta una virilizzazione significativa, senza ginecomastia, correlata all'azione del testosterone. La maggior parte dei pazienti è sterile. Le indagini ormonali di base e dopo stimolazione con hCG (gonadotropina corionica umana) rivelano livelli normali o elevati di testosterone, basso DHT e aumento del rapporto T/DHT (>20). La conversione di T in DHT può essere saggiata su colture di fibroblasti ottenuti dalla cute dei genitali, anche se sono frequenti i risultati falsi negativi. Sono state descritte oltre 40 mutazioni in tutti e 5 gli esoni del gene SRD5A2, localizzato in 2p23. Si tratta soprattutto di sostituzioni aminoacidiche, ma anche di delezioni complete del gene, piccole delezioni, mutazioni nonsense e mutazioni nei siti di splicing. L'attribuzione del sesso è ancora dibattuta e deve essere accuratamente discussa in ogni paziente, a seconda dei risultati attesi della chirurgia plastica tesa a mascolinizzare i genitali. Se si attribuisce il sesso femminile, deve essere effettuata la chirurgia femminilizzante dei genitali e la gonadectomia. La diagnosi prenatale è possibile previa caratterizzazione nei pazienti delle mutazioni causali. *Autore: Dott. C. Sevin (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit di 5-alfa-reduttasi 2 (gene SRD5A2)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Diagnosi molecolare del deficit di 5-alfa-reduttasi 2

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare del deficit di 5-alfa-reduttasi 2

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare del deficit di 5-alfa-reduttasi 2 (gene SRD5A2)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Disturbo dello sviluppo sessuale - ritardo mentale

ORPHA2983

MIM: 600122

La sindrome di Verloes-Gillerot-Fryns è una associazione rara tra malformazioni. È stata descritta solo in 3 pazienti, compresi 2 fratelli. Il primo paziente presentava deficit cognitivo grave. Il suo aspetto era simile a quello delle persone affette da sindrome di Borjeson-Forsman-Lehmann, una rara malattia recessiva legata all'X. I segni clinici comprendevano bassa statura, faccia grossolana, occhi infossati, microftalmia, orecchie grandi, obesità ginoide, ano imperforato, spina sacrale bifida, ipospadia pseudovaginale perineo-scrotale, persistenza delle strutture mülleriane e bassi livelli di gonadotropine. Un fratello XY era stato allevato come femmina. Presentava lieve ritardo mentale, microftalmia, orecchie grandi e bassa statura. Alla nascita presentava utero completo con tube e una singola gonade intraddominale con struttura testicolare, rimossi durante l'infanzia. Il terzo paziente presentava grave ipoacusia, coloboma oculare, ipogonadismo centrale, caratteristiche craniofacciali peculiari, simili a quelle della sindrome di Borjeson-Forsman-Lehmann e anomalie scheletriche con spina cervicale bifida, ipercifosi e deformità toracica. Tutti i pazienti avevano un cariotipo normale 46,XY. La trasmissione può essere autosomica recessiva o legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Diverticolo cardiaco

ORPHA1686

Il diverticolo cardiaco è una malformazione congenita molto rara e può essere fibroso o muscolare. Il diverticolo fibroso ricorda un aneurisma e di solito si presenta come difetto isolato. I pazienti possono essere asintomatici. Il diverticolo muscolare dei ventricoli è caratterizzato da un'appendice muscolare che emerge dall'apice del ventricolo sinistro, raramente dal ventricolo destro o da entrambe le camere. Si associano frequentemente altre anomalie congenite; ad esempio sono comuni quelle addominali della linea mediana. Per questo, il diverticolo muscolare viene più spesso identificato nei neonati e solo raramente nei bambini più grandi o negli adulti. I diverticoli di solito si manifestano in epoca neonatale, sotto forma di massa ombelicale pulsante, che protrude attraverso difetti del pericardio, del diaframma o della parete addominale lungo la linea mediana. Il decorso naturale della malattia è grave e la maggior parte dei pazienti muore nel primo anno di vita, soprattutto in presenza di malformazioni cardiache gravi. La resezione chirurgica è indicata non appena la malformazione viene diagnosticata. *Autore: Dott. J. Vazquez-Jimenez (gennaio 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Dolicocefalia isolata

Vedere: Scafocefalia isolata

Dolore rettale familiare

Vedere: Sindrome da dolore parossistico estremo

Doppio deficit di XDH e AOX

Vedere: Xantiniuria, tipo 2

Dotto arterioso pervio

ORPHA706

MIM: 607411

Il dotto arterioso pervio (PAD) è una cardiopatia congenita caratterizzata dalla pervietà del dotto che persiste nei neonati a termine dopo i 3 mesi. Il PAD isolato è presente in circa 1/2.000 neonati a termine. È stata riscontrata una maggiore prevalenza nei neonati pretermine, in particolare in quelli di basso peso. Il rapporto femmina/maschio è di 2:1. La maggior parte dei pazienti è asintomatica, se il dotto è piccolo. È caratteristico un soffio continuo (più accentuato nella parte superiore sinistra del torace o nella regione sottoclaveare). La regione precordiale può essere iperattiva e i polsi periferici pulsano con un'ampia pressione differenziale. Sono comuni la tachicardia, la dispnea da sforzo, l'affanno, l'affaticamento e il rallentamento della crescita. I grossi shunt possono causare ritardo della crescita, infezioni ricorrenti alle alte vie respiratorie e insufficienza cardiaca congestizia. Nella maggior parte dei casi di PAD, la causa non viene identificata. Il PAD si associa ad aberrazioni cromosomiche, asfissia neonatale, parto ad alta quota e rosolia congenita. I casi sporadici si associano a difetti genetici specifici (trisomia 21 e 18, sindromi di Rubinstein-Taybi e CHARGE; si vedano questi termini). La ricorrenza familiare del PAD è rara; il modello di trasmissione comune è quello poligenico, con rischio di ricorrenza del 3%. In rari casi, è stato descritto un PAD isolato, a possibile trasmissione dominante o recessiva. La ricorrenza familiare del PAD si associa anche alla sindrome di Char, all'aneurisma/dissecazione familiare dell'aorta toracica da mutazione del gene MYH11, nel quale alcuni consanguinei presentano il PAD, al dotto arterioso pervio familiare e alla valvola aortica bicuspidica, con anomalie delle mani (si vedano questi termini). La diagnosi si basa sul quadro clinico ed è confermata dall'ecocardiografia transtoracica. La valutazione del flusso ematico duttale può essere effettuata usando la flussimetria a colori e il Doppler pulsato. Non è possibile la diagnosi prenatale, in quanto il PAD è una struttura fisiologica nel periodo prenatale. Devono essere escluse le malattie che presentano i segni e i sintomi di un aumento del flusso ematico polmonare secondario allo shunt sinistro-destro. Attraverso l'ecocardiogramma, il PAD può essere differenziato dalla fistola arterovenosa polmonare e coronarica sistemica, dalla stenosi polmonare periferica e dai difetti del setto ventricolare (si vedano questi termini) con rigurgito aortico e vasi collaterali. Nei neonati pretermine con insufficienza cardiaca sintomatica secondaria al PAD, i trattamenti possibili sono la legatura chirurgica o la terapia medica finalizzata a bloccare la sintesi delle prostaglandine (indometacina o ibuprofene). L'ibuprofene ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio nel luglio 2004 come farmaco orfano per il trattamento del PAD emodinamicamente significativo nei neonati pretermine (di età gestazionale inferiore alle 34 settimane). La chiusura transcateretere del dotto è di solito indicata per i bambini più grandi. Il PAD nei neonati pretermine con basso peso alla nascita si associa a significativa morbilità e mortalità da instabilità emodinamica. I pazienti asintomatici con dotto piccolo hanno una vita normale, anche se il rischio di endocardite permane per tutto l'arco della vita. I pazienti con dotto moderati-grandi e con alterazioni emodinamiche significative possono sviluppare alterazioni irreversibili della vascolarità polmonare e ipertensione polmonare. *Autori: Dott. J.T. Forsey, Dott. O.A. Elmasry e Dott. R.P. Martin (luglio 2009)*. Tratto da Patent arterial duct. Orphanet J Rare Dis. 2009; 4:17.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Dotto arterioso pervio - dismorfismi facciali - anomalie del V dito

Vedere: Sindrome di Char

Dotto arterioso pervio familiare

Vedere: Dotto arterioso pervio

Dotto arterioso pervio persistente

Vedere: Dotto arterioso pervio

Dracunculiasi

ORPHA231

La dracunculiasi è causata dal parassita *Dracunculus medinensis*, definito anche verme della Guinea. L'infezione si contrae bevendo acqua da pozzi infestati dal parassita, un microscopico crostaceo del genere *Cyclops*. Il verme adulto fuoriesce dalle lesioni cutanee di solito agli arti inferiori, approssimativamente 12 o 15 mesi dopo l'infezione. Sono possibili complicazioni (artriti, ascessi, tetano). Il programma dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che mirava a eradicare questa malattia prima dell'anno 2000, sembra avere avuto successo. Non esiste un trattamento alternativo all'estrazione del parassita arrotolandolo su un bastoncino. *Autore: Dott. L. Paris (dicembre 2001)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Drepanocitosi

ORPHA232

MIM: 603903

Le drepanocitosi sono malattie emolitiche che producono tre sintomi acuti: grave anemia, gravi infezioni batteriche e accidenti ischemici vaso-occlusivi (AVO), secondari alla incompatibilità del transito dei globuli rossi drepanocitici nei piccoli vasi. Possono insorgere varie complicanze. La prevalenza di portatori del tratto drepanocitico nei 25 stati Europei è di 1/150. In Africa centrale e occidentale (15-25%), nelle Antille francesi (10-15%) e nell'area del Mediterraneo (1-15%) si riscontra una minore esposizione alle forme più gravi di malaria. La presenza di emoglobina fetale indica che la malattia non si manifesterà fino almeno al 3° mese di vita. Le manifestazioni cliniche variano estremamente da caso a caso nei tempi di insorgenza e nelle caratteristiche. L'anemia e le infezioni batteriche sono frequenti, inoltre gli AVO possono causare ischemie focali dolorose (talvolta infarti) quando sono localizzati nel sistema muscoloscheletrico. Con il passare del tempo gli AVO possono compromettere la funzionalità di un qualsiasi tessuto o organo. La trasmissione è autosomica recessiva. Le drepanocitosi sono causate dalla combinazione di due alleli anomali del gene beta-globinico, almeno uno dei quali, porta la mutazione beta6 glu-val (Hb S). I soggetti portatori del gene per l'emoglobina S e del gene per la talassemia beta sono affetti da talassodrepanocitosi. È frequente anche la forma betaS/betaC (beta 6 glu-lys). La diagnosi si basa sull'analisi dell'emoglobina tramite la focalizzazione isoelettrica, l'HPLC, il test di solubilità e l'analisi molecolare. Lo screening dei portatori sani nella famiglia o nella popolazione può essere utile e richiede un consulto genetico prospettico. La diagnosi differenziale include altre malattie emolitiche ereditarie. È possibile la diagnosi prenatale, dopo una consulenza genetica, attraverso l'analisi molecolare di un campione di villo coriale o di liquido amniotico. Sin dalla nascita la presa in carico deve integrare la prevenzione contro le infezioni, il dolore e le eventuali complicanze con un supporto sociale e psicologico, presso centri multidisciplinari per i trattamenti intensivi (immediato accesso alla trasfusione di sangue). Per le forme gravi della malattia, l'Unione Europea ha autorizzato la commercializzazione di un farmaco orfano a base di idrossicarmabide (idrossiurea).

Le trasfusioni regolari o occasionali di midollo osseo sono il metodo terapeutico principale. Il trapianto di midollo osseo è consigliato nei casi di vasculopatia cerebrale. La prognosi è difficile da prevedere. Gli AVO e la grave compromissione dell'attività degli organi interni possono portare a morte. *Autore: Prof. F. Galacteros (novembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare dell'anemia falciforme (gene HBB)

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI
Dr. PEPE Nicola, Pr. POLISTINA Maria Teresa

Diagnosi molecolare dell'anemia falciforme (gene HBB)

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi biochimica e molecolare dell'anemia falciforme

Centro Studi Microcitemie di Roma, ROMA
Dr. AMATO Antonio

Diagnosi molecolare dell'anemia falciforme

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare dell'anemia falciforme

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA
Pr. BARLATI Sergio, Dr. MARCHINA Eleonora

Diagnosi molecolare dell'anemia falciforme

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO
Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi molecolare delle emoglobinopatie

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)
Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsatelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA
Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
ABE - Associazione Bambino Emopatico Caltanissetta
ATDL - Associazione Talassemici Drepanocitici Lombardi

Duplicazione 10q distale

Vedere: Trisomia 10q distale

Duplicazione 10q telomerica

Vedere: Trisomia 10q distale

Duplicazione 12p non distale

Vedere: Trisomia 12p non distale

Duplicazione 18

Vedere: Trisomia 18

Duplicazione 6p distale

Vedere: Trisomia 6p distale

Duplicazione 6p telomerica

Vedere: Trisomia 6p distale

Duplicazione a specchio della gamba e del piede

Vedere: Dimelia peroneale - diplopodia

Duplicazione delle sopracciglia

- sindattilia

ORPHA3172

MIM: 227210

Questa sindrome è caratterizzata dalla duplicazione parziale delle sopracciglia, associata a sindattilia delle mani e dei piedi. È stata descritta in 3 pazienti (un fratello, sua sorella e un caso sporadico). Occasionalmente sono state osservate cute iperelastica, ipertricosi, ciglia lunghe e una anomala plicatura della regione periorbitale. Si trasmette con modalità autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Duplicazione/inversione 15q11

ORPHA3306

La duplicazione/inversione 15q11 o sindrome del cromosoma 15 isodentrico (inv dup (15)) o idic(15) è una malattia cromosomica caratterizzata clinicamente da ipotonia centrale precoce, ritardo nella crescita, ritardo mentale, epilessia e autismo. L'incidenza alla nascita è circa 1/30.000, con un rapporto maschi/femmine di 1:1. Il ritardo dello sviluppo e il ritardo mentale interessano, in forma moderata-grave, tutti i pazienti. Il linguaggio è limitato e inespressivo e spesso ecolalico. La capacità di comprensione è molto limitata e circoscritta. La capacità di comunicare è molto scarsa o assente. I disturbi comportamentali dei bambini e degli adolescenti affetti sono stati classificati come autistici o simil-autistici. L'epilessia, che si associa a numerose crisi di tipologia diversa, può esordire tra i 6 mesi e i 9 anni di vita. Sono presenti varie anomalie all'EEG. Quasi tutti i pazienti presentano ipotonia muscolare, che, nella maggior parte dei casi, si associa a iperlassità articolare e sbavamento. Non sono presenti o sono lievi i dismorfismi facciali e mancano difetti di altro tipo. I disturbi della nutrizione si evidenziano in epoca neonatale. La regione 15q11q13, nota per la sua instabilità, è soggetta a modificazioni genomiche clinicamente rilevanti, come i cromosomi marker soprannumerari originati dalla duplicazione invertita del cromosoma 15. L'inv dup(15) causa tetrasomia 15p e tetrasomia parziale 15q. I grossolani riarrangiamenti, che coinvolgono la regione critica della sindrome di Prader-Willi/Angelman (PWS/ASCR), causano il fenotipo inv dup(15)/idic(15). La diagnosi si effettua con l'analisi citogenetica e la FISH sia con sonde per la parte prossimale del cromosoma 15, che per la PWS/ASCR. Sono necessarie le analisi dei microsatelliti sul DNA dei genitori e della metilazione sul DNA nel probando per definire l'origine del cromosoma inv dup(15). L'array CGH costituisce un sistema altamente affidabile in grado di individuare l'estensione della duplicazione. La diagnosi differenziale si pone con i cromosomi isodentrici soprannumerari doppi derivati dal cromosoma 15, che possono causare esasomia parziale della PWS/ASCR ereditata dalla madre. La consulenza del genetista può essere utile, anche se i grossi riarrangiamenti della regione PWS/ASCR e gli idic(15) sono di solito sporadici. È possibile la diagnosi prenatale. La presa in carico dell'inv dup(15)/idic(15) comprende una completa valutazione neurofisiologica e dello sviluppo. Le attese di vita non sono sostanzialmente ridotte. *Autore: Dott. A. Battaglia (novembre 2008)*. Tratto da The inv dup (15) or idic(15) syndrome (Tetrasomy 15q). Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:30.

Associazioni

Nonsolo15 Associazione per la Ricerca e il Sostegno di Familiari e Amici di Persone Affette da Sindrome invdup15 (idic15) - ONLUS
SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Duplicazione Xq distale

Vedere: Trisomia Xq28

Duplicazione Xq telomerica

Vedere: Trisomia Xq28

DYT11

Vedere: Distonia mioclonica

DYT12

Vedere: Distonia-parkinsonismo a esordio rapido

DYT13

Vedere: Distonia primaria, tipo DYT13

DYT5

Vedere: Distonia Dopa-sensibile

DYT5a

Vedere: Distonia Dopa-sensibile, autosomica dominante

E

EBD

Vedere: Epidermolisi bollosa distrofica

EBJ

Vedere: Epidermolisi bollosa giunzionale

EBS

Vedere: Epidermolisi bollosa epidermolitica

Eccesso apparente di mineralcorticoidi ORPHA320

MIM: 207765

L'eccesso apparente di mineralcorticoidi (AME) è una forma rara di pseudoiperaldosteronismo caratterizzata da esordio molto precoce e ipertensione grave, associati a bassi livelli di renina e ipoaldosteronismo. La prevalenza è difficile da stimare e varia nelle diverse popolazioni in base al livello di consanguineità. Sono stati pubblicati meno di 100 casi. L'AME viene di solito diagnosticata nel corso del primo anno di vita, ed è caratterizzata da poliuria e polidipsia, ritardo di crescita, grave ipertensione e bassi livelli di renina e aldosterone, ipokaliemia grave con alcalosi metabolica, e, molto spesso, nefrocalcinosi. Nei bambini non trattati sono stati osservati infarti prima dei 10 anni. L'AME si trasmette con modalità autosomica recessiva ed è causata da mutazioni con perdita di funzione del gene HSD11B2 (16q22) in omozigosi o in eterozigosi composta oppure da delezioni dello stesso gene. Queste mutazioni causano costantemente l'abolizione o una riduzione marcata dell'attività della 11-beta-idrossisteroide deidrogenasi tipo 2 (11-beta-HSD2), un enzima coinvolto nella conversione del cortisolo in cortisone. La diagnosi dovrebbe essere sospettata sulla base delle caratteristiche cliniche e biochimiche. Il riscontro di un marcato aumento (10-100 volte) del rapporto cortisolo/cortisone (F/E) o dei metaboliti tetraidrossilati (THF+alloTHF/THE) nel plasma e nelle urine è fortemente evocatore della diagnosi. Una forma più lieve di AME (AME2, sempre dovuta a mutazioni del gene HSD11B2) si associa a ipertensione meno marcata e a lievi anomalie del metabolismo del cortisolo. La diagnosi può essere confermata dal test genetico. La diagnosi differenziale si pone con lo pseudoiperaldosteronismo (in particolare la sindrome di Liddle; si veda questo termine), e con altre forme di ipertensione infantile ad esordio precoce (in particolare l'ipertensione renale). Il consumo di radice di liquirizia può simulare l'AME, ma questo quadro clinico è raro nei bambini e richiede una esposizione prolungata e cronica, o elevata e acuta, per diventare clinicamente evidente. Nelle famiglie nelle quali è stata identificata la mutazione patogenetica può essere proposta la diagnosi prenatale quando esiste un precedente di malattia letale in un figlio. La diagnosi precoce e il trattamento sono importanti per prevenire il danno d'organo terminale (sistema nervoso centrale, reni, cuore e retina). Per il trattamento dell'AME possono essere usate due strategie principali. La prima consiste nel blocco del recettore dei mineralcorticoidi con lo spironolattone (2-10 mg/kg/die), associato a tiazide per favorire la normalizzazione della pressione e ridurre l'ipercalcemia e la nefrocalcinosi. La seconda strategia complementare consiste nella somministrazione di corticoidi esogeni per bloccare l'ACTH e sopprimere la secrezione endogena di cortisolo. Questo trattamento è efficace sulla pressione, sui livelli di renina e di aldosterone ma ha meno effetti sulla concentrazione del cortisolo urinario, del cortisone e del corticosterone. Considerata la gravità dell'ipertensione, sono spesso necessari

agenti antipertensivi non specifici (ad esempio i calcio-antagonisti). In assenza di trattamento, la prognosi dell'AME è grave a causa dell'ipertensione maligna, degli infarti e dell'insufficienza cardiaca e renale. La prognosi per pazienti con trattamento appropriato è invece buona. *Autore: Prof. X. Jeunemaitre (febbraio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Echinococcosi alveolare

ORPHA284

L'echinococcosi alveolare è causata dalle larve della tenia *Echinococcus multilocularis*. Si trova solo nelle parti più a nord dell'emisfero (Alaska, Siberia, Cina del Nord e Giappone) e nel Centro Europa. In Francia sono stati riportati casi nell'est del Paese (Lorraine, Franche-Comté) e nel Massiccio Centrale. L'infezione è provocata dall'ingestione di bacche selvatiche o maneggiando cadaveri di volpe. È localizzata per lo più nelle aree rurali e colpisce uomini e donne in ugual misura. I sintomi compaiono 5-15 anni dopo l'infezione e assomigliano a quelli del tumore del fegato. La diagnosi è clinica e sierologica. La progressione naturale della malattia evolve verso quadri sempre più gravi. Il trattamento si basa sull'uso di benzimidazoli, in particolare l'albendazolo, e sulla chirurgia. *Autore: Dott. L. Paris (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ectopia del cristallino - distrofia corioretinica - miopia

ORPHA1884

Questa sindrome è caratterizzata da anomalie del cristallino (ectopia e cataratta) e della retina (distrofia tapetoretinica generalizzata e distacco completo della retina). È stata osservata anche miopia. È stata descritta in 4 persone della stessa famiglia, figli di consanguinei. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ectrodattilia

Vedere: Schisi delle mani e dei piedi

Ectrodattilia - displasia ectodermica - labiopalatoschisi

Vedere: Sindrome EEC

Ectrodattilia - displasia ectodermica senza labiopalatoschisi

ORPHA1888

MIM: 129810

L'associazione tra ectrodattilia (mani e piedi "a chela") e la displasia ectodermica (prevalentemente, ipotricosi e anomalie della dentizione) è stata descritta in 5 soggetti di una famiglia nella quale la trasmissione era autosomica dominante. L'assenza di labiopalatoschisi permette la diagnosi differenziale con la sindrome EEC. Tuttavia, alcuni autori considerano questa associazione una variante della sindrome EEC. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica
RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Ectrodattilia - palatoschisi

ORPHA1889

MIM: 129830

L'associazione tra ectrodattilia monodattila e palatoschisi è stata descritta in una famiglia a trasmissione autosomica dominante. L'assenza di labioschisi e di displasia ectodermica permette la diagnosi differenziale con la sindrome EEC. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Ectropion inferiore - labiopalatoschisi

Vedere: Sindrome blefaro-cheilo-dentale

Eczema - trombocitopenia - immunodeficienza

Vedere: Sindrome di Wiskott-Aldrich

Edema angioneurotico acquisito

Vedere: Angioedema acquisito

Edema angioneurotico ereditario

Vedere: Angioedema ereditario

Edema angioneurotico ereditario, tipo 1

Vedere: Angioedema ereditario, tipo 1

Edema angioneurotico ereditario, tipo 2

Vedere: Angioedema ereditario, tipo 2

Edema angioneurotico ereditario, tipo 3

Vedere: Angioedema ereditario, tipo 3

Edema angioneurotico, forma familiare

Vedere: Angioedema ereditario

EDMD

Vedere: Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss

EDS 10

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 10

EDS 11

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 11

EDS 5

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 5

EDS 6

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 6

EDS 8

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 8

EDS con eterotopia periventricolare

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos con eterotopia periventricolare

Ellissocitosi ereditaria

ORPHA288

MIM: 109270

Le ellissocitosi ereditarie sono un gruppo di malattie del citoscheletro dei globuli rossi, caratterizzate dalla presenza, nello striscio ematico, di un elevato numero di globuli rossi di forma ellittica, definiti ellissociti. Queste malattie sono presenti in tutti i gruppi etnici: sono rare in Europa (2-5/10.000), mentre la loro incidenza in Africa equatoriale può raggiungere l'1% (questa anomalia offre una protezione parziale nei confronti della malaria). L'espressione clinica è molto eterogenea e varia con l'età. Nei bambini più grandi e nell'adulto, la maggior parte degli eterozigoti è asintomatica o paucisintomatica e viene identificata casualmente al momento dell'analisi dello striscio ematico. Le forme più gravi si associano ad anemia variabile, moderata o molto grave, con poichilocitosi e presenza di globuli rossi frammentati, microellissociti e microsferociti. In queste forme, i globuli rossi hanno una membrana molto più instabile, molto sensibile al calore e si frammentano a 37 °C; da ciò deriva la definizione di piropoichilocitosi ereditaria (HPP). Possono insorgere alcune complicazioni, come la litiasi della cistifellea e l'eritroblastopenia acuta, con anemizzazione rapida al primo contatto con l'eritrovirus B19. La trasmissione è autosomica dominante. L'anomalia genetica è tuttavia variabile. In circa il 70% dei casi è presente una mutazione del gene SPTA1, che codifica per la catena alfa della spettina. Questa mutazione indebolisce la struttura retiforme dello scheletro degli eritrociti. In casi molto rari, è mutato il gene SPTB, che codifica per la catena beta della spettina. Gli altri casi (25-30%) sono dovuti a mutazioni del gene EPB41, che codifica per la proteina 4.1R, che si lega normalmente all'actina e alla catena beta della spettina. Le HPP si manifestano in tre contesti: 1) nel periodo neonatale: negli eterozigoti semplici il quadro clinico del bambino è grave alla nascita, ma migliora progressivamente con una riduzione dell'emolisi e della poichilocitosi, fino a un quadro clinico asintomatico prima del compimento del secondo anno di vita; 2) nelle forme omozigoti con mutazioni del gene alfa o beta della spettina o del gene della proteina 4.1R; 3) nelle forme miste, che associano una mutazione ellittocitogenica del gene alfa della spettina e un polimorfismo, definito alfa LELY. L'allele alfa LELY è frequente in tutte le etnie (20-30%) e produce meno della metà delle catene alfa, rispetto all'allele SPTA1 selvatico. Se l'allele alfa LELY è isolato non produce nessun effetto clinico, ma se si associa in trans ad un allele alfa mutato è proprio quest'ultimo a esprimersi in maniera preponderante. La diagnosi si basa sull'emogramma e sull'esame dello striscio ematico, che mostra la presenza di ellissociti (20-100%) negli eterozigoti semplici o poichilocitosi, con vari livelli di frammentazione cellulare nelle forme espresse. Nelle ellissocitosi ereditarie semplici, gli analizzatori ematici automatici non rivelano nessun segnale patologico. Nei casi di HPP, gli analizzatori rivelano, oltre all'anemia, la presenza di una doppia popolazione eritrocitaria, che può essere differenziata sull'istogramma in base alla ripartizione del volume corpuscolare medio, che mostra una popolazione normocitica e una altamente microcitica. Nelle forme gravi, sono indicati ulteriori accertamenti nei casi indice e nei loro genitori (elettroforesi delle proteine della membrana eritrocitaria, ricerca del polimorfismo alfa LELY). I risultati sono utili per predire l'evoluzione dell'anemia nel bambino e per fornire la consulenza genetica ai genitori. La terapia si basa sulla prescrizione di acido folico, nel caso di emolisi; sulle trasfusioni di concentrati eritrocitari, nel caso di anemia; e la splenectomia, dopo 5 anni, nelle forme più gravi. *Autore: Dott. T. Cynober (settembre 2006)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica dell'ellissocitosi ereditaria**

CEINGE - Centro di Ricerca per l'Ingegneria Genetica, NAPOLI

Pr. IOLASCON *Achille*

Emangioendotelioma kaposiforme

ORPHA2122

L'emangioendotelioma kaposiforme è un tumore vascolare raro, a basso grado di malignità, cutaneo o viscerale, che si

può associare a trombocitopenia grave, con coagulopatia da consumo (sindrome di Kasabach-Merritt) nei casi pediatrici. La prevalenza non è nota. L'emangioidoteloma kaposiforme si può sviluppare a tutte le età, ma è più frequente durante l'infanzia; può anche essere congenito. A seconda del sito iniziale di sviluppo, questi tumori vascolari si possono presentare come placche infiltrate, di colore blu-porpora, oppure come masse palpabili o come una sindrome da compressione tumorale (forme retroperitoneali, cervicali gravi o mediastiniche). Per lo più si tratta di forme viscerali complicate. Le forme superficiali appaiono più rare. Le forme cutanee assomigliano clinicamente agli angiomi fungiformi oppure insorgono su malformazioni linfatiche diffuse (linfangiomi). Possono essere coinvolti l'osso e i linfonodi regionali, ma non si verifica metastatizzazione. L'eziologia non è nota. La diagnosi si basa sui rilievi istologici (dopo avere definito i limiti della lesione con la risonanza magnetica): noduli, nidi di cellule fusiformi con poche anomalie cellulari o della mitosi e numerosi spazi vascolari a fessura, positivi al marcatore linfatico D2-40. Le diagnosi differenziali si pongono con il sarcoma di Kaposi e l'angioma fungiforme. Le affinità cliniche con questa lesione, l'associazione di queste due condizioni con la sindrome di Kasabach-Merritt e la condivisione delle caratteristiche istologiche fanno ritenere che l'emangioidoteloma kaposiforme e l'angioma fungiforme facciano parte dello stesso spettro tumorale vascolare. Nelle forme congenite voluminose, la diagnosi prenatale può essere eseguita con la risonanza magnetica, che rivela la presenza di masse altamente vascolarizzate. Tuttavia, la diagnosi precisa del tipo di tumore è possibile solo con la biopsia, dopo la nascita. Il trattamento dipende dal quadro clinico: di fatto il trattamento della forma cutanea non complicata è diverso rispetto a quello delle forme associate alla sindrome di Kasabach-Merritt. Le forme cutanee non complicate, caratterizzate a volte da piccole lesioni, possono essere trattate con corticoterapia locale, mentre le forme diffuse invalidanti necessitano di terapia con interferone alfa 2b o vincristina. Nelle forme associate alla sindrome di Kasabach-Merritt, le alternative sono la terapia farmacologica (corticoterapia sistemica, vincristina, interferone alfa 2b, polichemioterapia e associazione di ticlopidina, aspirina e pentoxifillina), l'embolizzazione terapeutica, l'escissione chirurgica e la radioterapia. La prognosi dipende dalla cronicità delle lesioni e dalle complicazioni (gravità della forma e associazione con la sindrome di Kasabach-Merritt). *Autore: Dott. O. Enjolras (settembre 2006)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Emangioma congenito a rapida involuzione

ORPHA141184

Gli emangiomi congeniti a rapida involuzione (RICH) sono una forma distinta di emangioma congenito, che origina in utero e differisce dagli emangiomi congeniti senza involuzione (NICH; si veda questo termine), soprattutto perché vanno incontro a rapida involuzione postnatale. La prevalenza non è nota, ma si tratta di lesioni rare. I RICH sono stati confusi a lungo con gli emangiomi immaturi infantili, anche se al momento sono distinti chiaramente in base alle loro caratteristiche cliniche, istologiche e immunofenotipiche. I RICH sono ovali o rotondi, solitari e rialzati o infiltrano i tumori vascolari che di solito si localizzano in prossimità delle articolazioni, sul cuoio capelluto, sulla fronte o intorno all'orecchio. Si sviluppano in utero, non presentano una crescita postnatale e la loro involuzione avviene entro l'anno. I RICH sul cuoio capelluto sembrano originare dalla regione subperiostale e possono interessare le ossa della volta cranica nel feto, difetto che si risolve dopo la nascita quando il tumore regredisce. La superficie dei RICH può essere leggermente o massivamente telangectasica; in alcuni casi la telangectasia si diffonde dal centro con gradazioni dal rosa al viola. Il tumore è caratterizzato da un bordo più chiaro di grandezza variabile. È presente una cicatrice

lineare centrale, un'area depressa o una ferita necrotica. In pochi casi, la cute sovrastante è quasi normale. Dopo la regressione, possono persistere due postumi: la lipoatrofia con cute bianca-bluastro, o la placca telangectasica. Il termine RICH epatico è stato utilizzato per definire un tumore epatico vascolare con involuzione nei neonati e che, una volta resecato, mostra segni patologici simili a quelli dei RICH superficiali. L'eziologia dei RICH non è nota. L'imaging è utile per la diagnosi e si basa sull'ecografia color Doppler (che rivela un tumore vascolare ad alto flusso) e sulla risonanza magnetica (RMN) postnatale e, spesso, prenatale (che rivela un tumore eterogeneo con aspetti cistici e calcificazioni). Quando nei neonati i dati clinici e radiologici sono equivoci, è indicata la biopsia. Gli studi anatomopatologici sui RICH rivelano lobuli grandi e densamente cellulari, aree di fibrosi, e altri lobuli con vasi più grandi di forma irregolare. Il GLUT1, marcatore fenotipico per l'emangioma infantile, è negativo nei RICH. I RICH si distinguono dagli altri tumori vascolari congeniti, dagli angiomi a ciuffi e dagli emangioidotelomi kaposiformi, nonché dagli altri tumori congeniti benigni (miofibromatosi infantile) o maligni (rhabdomyosarcoma o fibrosarcoma; si vedano questi termini). È presente raramente una trombocitopenia transitoria modesta nella prima settimana di vita: questa condizione non va confusa con la sindrome di Kasabach-Merritt (si veda questo termine). La diagnosi ecografica prenatale dei RICH è possibile nel terzo trimestre e, a volte anche prima, attorno alla 20ª settimana. Questi tumori diffusi si associano a un elevato flusso arterioso e al drenaggio venoso. Sono evidenziati più chiaramente con la RMN nel terzo trimestre, non solo per finalità diagnostiche, ma anche per decidere le strategie del parto (vaginale o cesareo). La consulenza genetica non è necessaria, in quanto la lesione è sporadica. La presa in carico di solito si limita all'osservazione fino all'involuzione spontanea. Quando residuano delle lesioni, va preso in considerazione il lipofilling chirurgico in presenza di un atrofoderma bluastro, e la resezione chirurgica in presenza di una placca rosa-rossa. La resezione precoce nel periodo neonatale si effettua di solito per quelle lesioni che, a causa della loro sede, possono comportare emorragie (ulcerazione e vasi a flusso veloce situati al di sotto dei RICH). Il trattamento con corticosteroidi è utile in caso di lesioni molto estese. La prognosi è buona; tuttavia sono stati riportati casi eccezionali esitati in emorragie letali. *Autori: Prof. M.P. Vazquez e Dott. O. Enjolras (settembre 2008)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Emangioma congenito non involutivo

ORPHA141179

Gli emangiomi congeniti non involutivi (NICH) rappresentano un sottotipo distinto di emangioma congenito diffuso che si forma interamente in utero e che si differenzia dagli emangiomi congeniti a rapida involuzione (RICH; si veda questo termine) soprattutto perché non hanno nella vita postnatale una fase involutiva. La prevalenza non è nota, anche se le lesioni sembrano essere rare. I NICH sono stati a lungo confusi con gli emangiomi immaturi infantili nel loro stadio involutivo, anche se i NICH sono facilmente distinguibili in base alle loro caratteristiche cliniche, al decorso, all'aspetto anatomopatologico e all'immunofenotipo. I NICH sono di solito meno estesi alla nascita rispetto ai RICH. Sono piatti o leggermente sporgenti, rotondi o ovali, e sono di regola solitari. La superficie esterna è bianca. Il centro varia dal colore rosato, con una minima telangectasia, al violaceo con una aggregazione di telangectasie sottili. I NICH si localizzano in genere alla testa o al collo (43% dei casi) e agli arti (38%). I NICH non regrediscono: persistono in modo indefinito con una crescita proporzionata quando il bambino diventa più grande. L'eziologia non è nota. Alla nascita, l'ecografia color Doppler rivela una lesione a flusso veloce e fistole arterovenose minori che possono essere occasionalmente presenti. Tuttavia, in alcuni pazienti, i NICH possono aumentare il drenaggio venoso equatoriale e le fistole arterovenose possono diventare evidenti all'esame con ecografia color Doppler. Alla risonanza magnetica (RMN),

i NICH mostrano una isointensità sulle immagini pesate in T1, una iperintensità sulle immagini pesate in T2, e un aumento di intensità dopo somministrazione di gadolinio per via endovenosa. Tuttavia, tutti questi segni sono simili a quelli osservati negli emangiomi infantili (IH). Le analisi immunoistochimiche possono essere usate per differenziare i NICH dagli IH in quanto, a differenza di quanto accade negli IH, le cellule endoteliali dei NICH non sono immunoreattive al GLUT1. Le analisi istopatologiche indicano che i NICH consistono di lobuli piuttosto grandi, composti da piccoli capillari, limitati da cellule endoteliali con nucleo "a bulletta di scarpa". I lobuli sono separati da tessuto fibroso denso. Nella parte centrale sono presenti vasi allungati dalle pareti sottili e un grande canale deformato. I vasi extralobulari sono grandi. Si possono osservare calcificazioni. Nei lobuli sono state osservate numerose cellule positive all'alfa-actina. Alla nascita è difficile capire se le lesioni di media grandezza siano riconducibili ai NICH o ai RICH. I NICH devono essere differenziati anche dagli angiomi congeniti a ciuffi a placca singola e dall'emangioglioma kaposiforme (si vedano questi termini), ed è quindi indicata la biopsia. A differenza di quanto accade per i RICH, il follow-up con ecografia color Doppler durante la gravidanza raramente permette di identificare i NICH. I NICH non si associano a rischi specifici al momento del parto. La consulenza genetica non è indicata, dato che questo tumore raro è sporadico. I NICH non presentano una fase di involuzione. La sola opzione terapeutica è l'escissione chirurgica e la ricostruzione mediante chirurgia plastica, quando si presentano danni estetici. Non sono utili né la sola embolizzazione arteriosa, né la fotocoagulazione con il dye laser pulsato. L'embolizzazione arteriosa 24 ore prima dell'escissione previene le emorragie intraoperatorie massive in alcuni NICH di grosse dimensioni associati a fistole rilevate con l'ecografia Doppler. La prognosi è buona: il NICH è una lesione benigna, che interessa la cute, deteriorandola dal punto di vista estetico. Non sono state riportate complicazioni gravi. *Autori: Dott. O. Enjolras e Prof. M.P. Vazquez (settembre 2008)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Emangioma perineale - malformazioni dei genitali esterni - lipomieleningocele - anomalie vescicorenali - ano imperforato

Vedere: Sindrome PELVIS

Emangiomi sacrali - anomalie congenite multiple

ORPHA2125

Sono stati descritti, nello stesso articolo, cinque bambini con emangiomi sacrali e un insieme particolare di anomalie caudali congenite. Si tratta di una nuova malattia. Le anomalie comprendono: ano imperforato associato a fistola (3 bambini), anomalie renali (3 bambini), anomalie ossee del sacro (4 bambini) e lipomieleningocele (3 bambini). Quattro presentavano macchie cutanee, tre delle quali in zona genitale e sacrale. Due casi presentavano anomalie dei genitali esterni. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (settembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Emangiopericitoma

ORPHA2126

MIM: 234820

Gli emangiopericitomi (HPC) sono tumori vascolari maligni che insorgono dalle cellule mesenchimali con differenziazione pericitica. Il profilo immunoistochimico dell'HPC è incerto e la diagnosi è di solito controversa. La diagnosi differenziale con il sarcoma sinoviale, il condrosarcoma mesenchimale, l'istiocitoma fibroso e il tumore fibroso solitario è problematica. Spesso è stata messa in discussione l'esistenza di questa

malattia, che in ogni caso richiede una rivalutazione sistematica dei preparati istologici. Sono stati descritti due sottotipi di emangiopericitoma: l'HPC dei neonati di età inferiore a un anno e la forma dell'adulto, che viene diagnosticata nei bambini di età superiore ad un anno o negli adulti. L'HPC è un tumore raro nella vita adulta (quinta decade); i casi pediatrici incidono per circa il 3% di tutti i sarcomi dei tessuti molli ad insorgenza in questa fascia di età. I tumori si sviluppano di solito sugli arti, nel bacino, nella testa e nel collo e, soprattutto, nel tessuto muscolare. La chirurgia è il trattamento di elezione. Dato che la prognosi è di solito favorevole, l'uso di tecniche chirurgiche mutilanti dovrebbe essere limitato. La chemioterapia coadiuvante è utile nei pazienti che appartengono al sottotipo infantile, che presentano tumori a prognosi infausta che non possono essere rimossi. La radioterapia adiuvante è indicata nei pazienti con tumori altamente invasivi o nelle resezioni incomplete. Possono verificarsi ricadute tardive, che richiedono la presa in carico a lungo termine. Sono state identificate anomalie cromosomiche (traslocazioni) in alcuni emangiopericitomi. *Autore: Dott. P. Marec-Bérard (aprile 2004)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Embriofetopatia da cocaina

ORPHA1911

L'embriofetopatia da cocaina consiste in un gruppo di segni clinici osservati nei neonati esposti in utero alla cocaina, uno stimolante del sistema nervoso centrale a breve azione, che si usa come droga attraverso l'inalazione di polvere o per iniezione endovenosa. Sono disponibili pochi dati relativi alle donne che in gravidanza fanno uso di cocaina; tuttavia uno studio condotto negli Stati Uniti ha evidenziato che circa il 3% delle donne ricorrono a droghe illegali, come la marijuana e la cocaina durante la gravidanza. In questi casi, l'uso di cocaina aumenta il rischio di parto prematuro e di ritardo di crescita (che interessa il peso, la lunghezza e la circonferenza cranica), e di disturbi del comportamento nei figli. È anche aumentato il rischio di aborto e di morte fetale. Non esiste al momento consenso circa un aumento del rischio di malformazioni tra i figli delle donne che assumono cocaina, anche se alcuni studi hanno evidenziato un aumento di quattro volte delle anomalie delle vie genitourinarie, un aumento delle anomalie da lacerazione vascolare (difetti craniali, compresa l'exencefalia, l'encefalocele interparietale, i difetti delle ossa parietali; i difetti in riduzione degli arti; l'atresia intestinale; i difetti della parete addominale). È stata suggerita una possibile associazione tra l'esposizione prenatale alla cocaina e lo sviluppo di cardiopatie: la tossicità cardiovascolare della cocaina potrebbe essere aumentata dalla gravidanza. Si raccomanda la ricerca di malformazioni maggiori attraverso le ecografie di II livello, dopo esposizione prenatale alla cocaina. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Embriofetopatia da fentoina

Vedere: Sindrome fetale da idantoina

Embriopatia da acido valproico

ORPHA1906

MIM: 609442

L'acido valproico è utilizzato per trattare le crisi epilettiche ed è disponibile sul mercato francese dal 1967. Le prime indicazioni del suo effetto teratogeno sugli embrioni umani furono osservate in uno studio epidemiologico nel 1982. I risultati hanno dimostrato che le donne trattate con acido valproico, durante il primo trimestre di gravidanza, presentavano un rischio aggiuntivo del 30% di spina bifida nel loro neonato. Stu-

di più recenti hanno confermato il rischio e hanno suggerito altri effetti teratogeni specifici da acido valproico, alcuni dei quali sono stati dimostrati: ipospadia e malformazioni del pollice e dell'alluce. Di conseguenza, è stata descritta una sindrome dismorfica definita sindrome fetale da acido valproico, che è simile alla sindrome fetale da idantoina ed è caratterizzata in particolare da dismorfismi facciali (ipoplasia della parte media del viso) e lieve difetto di crescita, anche se questo difetto non è stato accertato con chiarezza. Sono stati riportati casi sporadici di altre malformazioni (onfalocele, gastroschisi, cardiopatia, ernia diaframmatica), ma non è stato stabilito un legame sicuro con l'acido valproico. Le convulsioni materne quintuplicano il rischio globale di malformazione fetale. In rari casi sono state descritte necrosi cellulari del fegato del neonato, che sfociano talvolta nella morte neonatale. È da considerare anche il rischio di problemi comportamentali. È stato eseguito uno studio su 46 bambini con sindrome da anticonvulsivanti secondaria all'esposizione all'acido valproico in utero, 37 dei quali presentavano disturbi dell'attenzione e iperattività o caratteristiche autistiche o sindrome di Asperger. Inoltre, concentrazioni sieriche di acido valproico alla nascita sembrano correlate al grado di ipereccitabilità neonatale e con una disfunzione neurologica all'età di 6 anni. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Embriopatia da citomegalovirus

ORPHA294

La maggior parte delle infezioni da citomegalovirus (CMV) durante la gravidanza è asintomatica. In Francia il 60% delle donne gravide è positiva al CMV. L'epoca della gravidanza non ha alcuna influenza sul rischio di trasmissione al feto. Tuttavia, la malattia tende ad aggravarsi quando l'infezione si verifica prima della 20ª settimana. Le infezioni materne ricorrenti da CMV, di solito, non hanno effetti clinici apparenti nel periodo neonatale, con qualche eccezione. L'infezione materna primaria si manifesta nell'1-4% delle gravidanze e in questo caso lo 0,2-2% dei neonati presenta sintomi da infezione congenita da CMV. La diagnosi si basa sull'identificazione del virus nel liquido amniotico con tecniche di biologia molecolare e/o su colture cellulari. Tuttavia, non essendo ancora disponibile un trattamento preventivo o curativo efficace, durante la gravidanza non dovrebbe essere eseguito uno screening sistematico della infezione primaria da CMV. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (luglio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare di embriopatia da citomegalovirus
GENETICLAB Srl, NOVENTA VICENTINA (VI)

Dr. LAPUCCI Cristina

Diagnosi molecolare di embriopatia da citomegalovirus, toxoplasmosi, rosolia, herpes virus

LABOGEN S.a.S., CATANIA

Dr. GRILLO Agata

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Embriopatia da fenobarbital

ORPHA1919

Il fenobarbital è un fenobarbiturico utilizzato come anticonvulsivante, sedativo, o ipnotico, a seconda delle dosi prescritte. È disponibile sul mercato francese dal 1950. Come altri farmaci antiepilettici, aumenta il rischio di nascita di bambini con dismorfismi facciali e cardiopatie, anche se non è ancora possibile attribuire questo rischio ai farmaci, piuttosto che alle crisi convulsive. L'uso combinato di fenobarbital e di altri antiepilettici (in particolare la difenilidantoina) potenzia il suo effetto teratogeno. Alcuni autori francesi hanno descritto dismorfismi facciali caratteristici nei bambini nati da madri trattate con barbiturici. È molto simile alla sindrome fetale da idantoina, con naso piccolo a sella, bocca larga senza filtro,

sinofria ed elice malformato. Questi segni si attenuano con la crescita. Il rischio per le donne trattate solo con barbiturici, è molto più basso rispetto a quello correlato alla terapia con altri antiepilettici. Alcune casistiche suggeriscono che i bambini esposti durante la vita intrauterina, presentino un modesto deficit mentale. Il trattamento prolungato durante la gravidanza può anche indurre il rischio di emorragie nei neonati e può essere prevenuto attraverso la somministrazione di vitamina K. Elevate dosi di barbiturici possono causare assuefazione e si possono riscontrare, nei neonati, segni da sindrome da astinenza, con tremore e iperattività. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Embriopatia da infezione da toxoplasma

Vedere: Toxoplasmosi congenita

Embriopatia da iperfenilalaninemia

Vedere: Iperfenilalaninemia materna

Embriopatia da isotretinoina

Vedere: Sindrome da isotretinoina

Embriopatia da parvovirus

ORPHA295

L'embriopatia da parvovirus è una fetopatia che può essere indotta da un'infezione da parvovirus B19 durante la gravidanza. Negli adulti questo virus causa un'eritema infettivo a farfalla (anche definita quinta malattia; "malattia delle guance schiaffeggiate") e sintomi simil-influenzali con poliartralgie simmetriche che, di solito, non garantiscono la diagnosi prenatale. La patogenesi delle infezioni fetali da parvovirus si basa sull'affinità del virus per le cellule eritroidi progenitrici, che esita in una crisi aplastica. L'anemia comporta un rischio di idrope e la morte fetale con arresto cardiaco nel 10-20% dei casi. Nella maggior parte dei casi, la diagnosi prenatale di infezione da parvovirus viene posta in base all'idrope fetale. La diagnosi viene stabilita evidenziando un'anemia arigenativa grave oppure cellule virali (con la microscopia elettronica) nel sangue fetale oppure DNA virale nel liquido amniotico amplificato con PCR. La presa in carico della crisi aplastica, basata sulle trasfusioni fetali, è ancora in fase di valutazione, ma l'esperienza ha sperimentato la trasfusione intrauterina per i feti gravemente affetti prima della 32ª settimana di gravidanza. Non sono stati riportati postumi significativi nel follow-up a lungo termine di un terzo dei bambini esposti in utero all'infezione materna da parvovirus B19. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Embriopatia da retinoidi

Vedere: Sindrome da isotretinoina

Embriopatia da talidomide

ORPHA3312

Il talidomide è un farmaco sedativo, commercializzato per la prima volta alla fine degli anni '50 in un ampio numero di prodotti, che comprendevano *Distaval*, *Kevadon* e *Contergan*. Il talidomide è il primo farmaco riconosciuto come teratogeno per l'uomo. L'esposizione materna nelle 4-6 settimane dopo il concepimento è stata associata a gravi difetti in riduzione degli arti, soprattutto focomelia, cioè agenesia delle parti intercalari degli arti (omero e/o avambraccio, femore e/o parte inferiore della gamba), con segmenti distali normali o alterati

(dita/mani o dita dei piedi/piedi). I difetti degli arti possono anche essere preassiali, con anomalie dei pollici, compresa l'agenesia, il trifalangismo o la duplicazione. Nei bambini esposti durante i primi due mesi di vita embrionale sono state osservate altre malformazioni strutturali: emangioma sul viso, atresia esofagea e duodenale, tetralogia di Fallot, agenesia renale e anomalie dell'orecchio esterno (anotia o microtia). Circa il 20% delle gravidanze esposte durante l'organogenesi si associa a difetti nei neonati. Il follow-up a lungo termine dei bambini esposti ha rivelato un aumento della sindrome di Moebius e alcune forme di autismo. Nonostante il farmaco sia stato tolto dal mercato europeo all'inizio degli anni '60, il talidomide ha continuato ad essere prodotto e venduto nell'America del Sud, dove ancora nascono bambini malformati. Negli ultimi 30 anni, la sperimentazione del farmaco in una varietà di malattie ne ha dimostrato l'efficacia nel trattamento della lebbra, delle complicazioni dermatologiche dell'AIDS, di altre gravi dermatosi (ad esempio quelle della malattia di Behçet) e come agente antitumorale. La vendita di talidomide è stata nuovamente approvata alla fine degli anni '90 nella maggior parte dei Paesi occidentali, dove sono stati adottati stretti sistemi di controllo sul suo impiego, al fine di prevenirne l'esposizione in corso di gravidanza. Al momento non sono state identificate gravidanze esposte al talidomide. Sebbene esistano numerosi progetti di ricerca sperimentali dedicati a questo farmaco, non sono ancora stati chiariti i meccanismi della sua azione teratogena o terapeutica. È possibile che riguardino la trascrizione del DNA e la conseguente angiogenesi nel feto. Non è stato osservato un aumento dei difetti congeniti, né delle anomalie funzionali nei figli concepiti da 38 genitori (14 donne e 20 uomini) affetti da embriopatia da talidomide. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (novembre 2004)*.

Associazioni

Thalidomidici Italiani - ONLUS

Embriopatia da toluene

ORPHA1920

Il toluene (metilbenzene) è un idrocarburo volatile, aromatico, frequentemente usato nell'industria e presente in alcune vernici a spruzzo, nelle colle e nelle lacche. Il toluene viene occasionalmente inalato intenzionalmente per produrre un'intossicazione acuta, che è caratterizzata da ebbrezza, vertigini e perdita temporanea di coscienza. Di solito, l'abuso di toluene viene realizzato utilizzando una calza ricoperta di vernice a spruzzo, che è posta sul naso e sulla bocca per essere inalata. L'abuso cronico di toluene è stato associato a una serie di sintomi tossici, che comprendono debolezza muscolare, disturbi gastrointestinali, anomalie neuropsichiatriche con neuropatia periferica e grave acidosi tubulorenale. È stata descritta un'associazione tra l'aumento del rischio di aborto spontaneo e l'esposizione professionale o domestica al toluene, per almeno tre volte la settimana, durante i primi mesi di gravidanza. Inoltre, nel 40% dei bambini nati da donne che facevano abuso di toluene durante la gravidanza, sono state descritte microcefalia, disfunzione del sistema nervoso centrale, ritardo di crescita, ritardo di sviluppo e dismorfismi facciali, simili, per qualche verso, a quelli riscontrati nella sindrome fetaloalcolica. Altre casistiche hanno descritto un aumento del tono muscolare, disfunzione cerebrale, disfunzione tubulorenale e acidosi ipercloremica transitoria nei figli di madri che inalavano il toluene. In oltre la metà di queste gravidanze il travaglio e il parto sono stati prematuri. Il limite consigliato per l'esposizione aerea al toluene è 100 ppm. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Embriopatia da trimetadione

ORPHA1913

Il trimetadione era il più importante derivato oxazolidinico tra i farmaci anticonvulsivanti, ma è stato ritirato dal mercato per

i possibili effetti collaterali e la disponibilità di altri farmaci migliori. I segni dell'embriopatia da trimetadione, descritti tra i figli delle donne trattate con questo farmaco, sono simili a quelli legati ad altri anticonvulsivanti e comprendono ritardo di crescita prenatale e postnatale, ritardo mentale, ritardo del linguaggio e dello sviluppo, anomalie craniofacciali, comprese le orecchie malformate e a basso impianto, la labiopalatoschisi, la microcefalia, l'epicanto, le anomalie dei denti, la sella nasale larga e i difetti cardiaci, dell'apparato urogenitale e delle strutture distali degli arti. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Embriopatia da virus della varicella

ORPHA291

La varicella da primo-contatto è raramente una malattia dell'adulto, dato che la sieroprevalenza dell'infezione è del 95% tra le donne gravide. I sintomi dell'embriopatia da varicella comprendono microcefalia, cataratta, corioretinite, microftalmia e ritardo dello sviluppo. Si deve distinguere il rischio di varicella congenita da quello di varicella neonatale. La varicella congenita esiste solo nel caso di primo-contatto materno nella prima metà della gravidanza. Si tratta di una malattia che può essere grave nella donna incinta. La varicella materna a termine di gravidanza costituisce un grave rischio di varicella neonatale. L'incidenza della varicella congenita è da 1 a 5 casi su 10.000 gravidanze. Le conseguenze dell'infezione sullo sviluppo fetale sono valutabili con l'ecografia, che è in grado di individuare le malformazioni che colpiscono soprattutto il cervello, gli arti e le estremità. *Autore: Prof. F. Forestier (settembre 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Embriopatia diabetica

ORPHA1926

I figli delle donne con diabete mellito insulino-dipendente, presentano un rischio 10 volte maggiore, rispetto alla popolazione generale, di avere malformazioni congenite e hanno un tasso di mortalità alla nascita cinque volte superiore. Questo aumento del tasso di mortalità è soprattutto dovuto alle malformazioni congenite. Possono essere osservati tutti i tipi di malformazione, anche se alcuni sono più comuni. In primo luogo, è aumentato il rischio di malformazioni cardiovascolari (CVM) e studi specifici dimostrano una forte associazione tra il diabete materno precedente il concepimento e le CVM che originano in una fase precoce dello sviluppo embrionale e la cardiomiopatia (il rischio relativo è rispettivamente 5 e 15). Le CVM a esordio nella vita embrionale precoce consistono in difetti di lateralità (discordanza cardiovascolare e atrioventricolare), difetti del tratto di efflusso (è stata dimostrata un'associazione con il tronco arterioso e il ventricolo destro a doppia uscita e con altre anomalie associate a grandi arterie normali, ma non con le trasposizioni semplici), e anomalie dei cuscinetti endocardici (associazione con forme complete e parziali di difetto del setto atrioventricolare). Le CMV comprendono anche la cardiomiopatia ipertrofica, che di solito è benigna e transitoria, sebbene possa essere letale quando si associa a idrope fetale, in particolare nel caso di grave macrosomia. Altre anomalie associate comprendono le malformazioni renali, in particolare l'agenesia monolaterale o bilaterale. Le agenesie sono state osservate sia in forma isolata che nel contesto di sindromi da malformazione multipla, tendenzialmente associate al diabete materno: la sindrome da regressione caudale, una rara anomalia del polo inferiore del corpo che comprende uno spettro fenotipico continuo, che oscilla tra l'agenesia isolata del sacro, l'assenza della colonna lombosacrale, fino ai difetti viscerali maggiori, l'anomalia di DiGeorge o sindrome velo-cardio-facciale. Le analisi cromosomiche nella anomalia di DiGeorge sono di solito normali, cioè non sono

in grado di dimostrare la microdelezione 22q11, quando la sindrome è secondaria al diabete materno. Vari studi hanno dimostrato che la prevalenza alla nascita delle malformazioni congenite può ridursi fino a un terzo, se la glicemia viene rigorosamente controllata prima del concepimento; resta tuttavia problematico realizzare questo tipo di controllo su tutta la popolazione. La macrosomia resta un problema per i figli delle donne con diabete mellito insulino-dipendente. Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Embriopatia fenilchetonurica

Vedere: Iperfenilalaninemia materna

EMEA

Vedere: Sindrome di Jeavons

Emeralopia congenita essenziale

Vedere: Cecità notturna congenita stazionaria

Emerinopatia

Vedere: Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss

Emicrania emiplegica familiare o sporadica

ORPHA569

MIM: 141500

L'emicrania emiplegica (HM) è una varietà rara dell'emicrania con aura ed è caratterizzata dalla presenza di debolezza motoria durante l'aura. L'emicrania emiplegica ha due forme principali, a seconda della storia familiare. Nel primo caso si tratta di pazienti che hanno almeno un consanguineo di primo o di secondo grado con aura e debolezza motoria; questa forma viene definita emicrania emiplegica familiare (FHM). Nel secondo caso i pazienti non presentano una storia familiare e mostrano un quadro definito come emicrania emiplegica sporadica (SHM). La prevalenza dell'HM è 1/10.000, con una frequenza analoga tra le due forme. Gli attacchi dell'HM sono caratterizzati da debolezza motoria associata costantemente a sintomi di aura, in particolare disturbi sensitivi, visivi e del linguaggio. Inoltre, più del 70% dei pazienti presenta sintomi di tipo basale. Attacchi gravi possono verificarsi sia nella FHM che nella SHM, con emiplegia prolungata, confusione, coma, febbre e crisi epilettiche. Il quadro clinico comprende anche segni cerebellari permanenti (nistagmo, atassia, disartria) e, meno spesso, vari tipi di crisi epilettica e deficit cognitivo. La FHM viene trasmessa come carattere autosomico dominante. I tre geni-malattia identificati codificano per trasportatori ionici (CACNA1A, ATP1A2 e SCN1A). La diagnosi molecolare consente lo screening di questi tre geni. Il trattamento si basa sugli stessi approcci usati per le altre varietà di emicrania con aura, ad eccezione dei triptani, che sono controindicati per la FHM/SHM. In base alle nuove evidenze fisiopatologiche, sembra promettente l'impiego di alcuni agenti antiepilettici. La prognosi è di solito buona. * Autore: Dott. A. Ducros (aprile 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'emicrania emiplegica familiare (gene ATP1A2)

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare dell'emicrania emiplegica familiare (gene CACNA1A)

CNR, FRASCATI (RM)

Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare dell'emicrania emiplegica familiare (gene CACNA1A)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare dell'emicrania emiplegica familiare (geni CACNA1A e ATP1A2)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA

Dr. CEREDA Cristina, Dr. GRIECO Gaetano

Emicrania parossistica

ORPHA157835

L'emicrania parossistica (PH) è una malattia da cefalea primaria caratterizzata da attacchi multipli di dolore monolaterale in associazione a sintomi autonomici cranici. I segni principali di questa sindrome sono la relativa brevità degli attacchi e una risposta completa alla terapia con indometacina. La prevalenza è stimata a 1/50.000, con un'età media di esordio di 40 anni (da 5 a 68 anni) e una leggera predominanza femminile (nelle relazioni iniziali) o un rapporto maschio/femmina di 1:1. La maggior parte dei pazienti (>60%) descrive il dolore come acuto o molto acuto, assegnandogli 10 su una scala verbale da 0 a 10. Il dolore ha una localizzazione temporale, orbitale o sopraorbitale. I segni autonomici omolaterali correlati comprendono la lacrimazione, l'iniezione congiuntivale, la rinorrea, la congestione nasale, la ptosi e l'arrossamento del viso. Sono frequenti la fono- e fotofobia di tipo unilaterale. Sono stati riportati durante gli attacchi vomito o nausea e osmofobia. Gli attacchi sono causati da stress o rilassamento dopo stress, agitazione, sforzo, alcol, dai movimenti del collo, dalle alterazioni della temperatura ambientale e dagli alimenti (formaggio, cioccolato e caffè). La durata degli attacchi varia da 2 a 30 minuti. Gli attacchi di solito sono più di cinque al giorno (con una media di 20 attacchi). Nell'80% dei pazienti, la malattia è descritta come cronica (quando i pazienti hanno attacchi giornalieri senza remissione per almeno un mese). Come regola, i pazienti affetti da PH presentano test neurologici normali. La PH è stata descritta in associazione all'emicrania semplice, la cefalea a grappolo, la nevralgia del trigemino e le cefalee da tosse. L'eziopatologia non è nota. I traumi, le malformazioni artero-venose e gli adenomi ipofisari possono avere un ruolo causativo. Sono stati riportati casi familiari di PH. La diagnosi è clinica. Le principali diagnosi differenziali si pongono con la cefalea a grappolo e l'emicrania continua (si vedano questi termini). È molto importante differenziare la PH dalle altre cefalee autonome trigeminali, poiché ognuna di queste sindromi ha una risposta di trattamento altamente selettiva. La risposta completa all'indometacina conferma la diagnosi di PH. Il trattamento con indometacina a una dose media di 150 mg/die (che varia da 30 a 300/die) comporta un miglioramento significativo dei sintomi disabilitanti dovuti a PH. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Emidispasia congenita - eritrodermia ittiosiforme - anomalie degli arti

Vedere: Sindrome CHILD

Emimelia fibulare

ORPHA93323

L'emimelia fibulare è un difetto longitudinale congenito degli arti con assenza completa o parziale del perone. La prevalenza è 1/50.000. Alcuni studi mostrano una lieve preponderanza maschile, mentre altri riportano una distribuzione sovrapponibile nei due sessi. Nei due terzi dei casi, il coinvolgimento è monolaterale e il perone destro è più coinvolto rispetto a quello sinistro. L'agenesia bilaterale dei peroni è rara. L'emimelia fibulare varia dall'agenesia parziale del perone con arti apparentemente normali (10% dei casi) all'agenesia del perone con marcato accorciamento del femore, incurvamento del-

la tibia, inarcamento della gamba, instabilità del ginocchio e della caviglia e deficit significativo dei tessuti molli. Il maggiore deficit funzionale è dovuto alla discrepanza nella lunghezza delle gambe nei casi monolaterali o al nanismo asimmetrico nei casi bilaterali. Il piede di solito è equino-valgo. Data la notevole diminuzione del potenziale di crescita dell'osso affetto, l'entità della deformità tende ad aumentare con l'età. L'emimelia fibulare si associa di rado all'accorciamento congenito del femore (deficit focale della parte prossimale del femore; si veda questo termine). Sono presenti anche altri difetti scheletrici (craniosinostosi, sindattilia, brachidattilia, oligodattilia, ectrodattilia). L'emimelia fibulare fa parte di diverse displasie e disostosi scheletriche generalizzate. Si associa di rado a difetti extrascheletrici (oculari: anoftalmia o anomalie della camera anteriore; cardiopatie; displasia renale; trombocitopenia; schisi toracoaddominale; spina bifida; di rado ritardo mentale). Il difetto fibulare è uno dei segni della sindrome femore-fibula-ulna (si veda questo termine) e può presentarsi in altre malattie con anomalie cromosomiche. L'etiologia non è nota. La deformità è probabilmente dovuta a una rottura che interviene nel periodo critico dello sviluppo embrionale degli arti, tra la 4^a e la 7^a settimana di gravidanza. La disgenesia vascolare, le infezioni virali, i traumi e i fattori ambientali sono possibili cause. Molti casi sono sporadici. In pochi casi è stata osservata una ricorrenza familiare, con modalità autosomica dominante a penetranza incompleta. La diagnosi si basa sugli esami clinici e radiologici. È possibile la diagnosi prenatale. Le diagnosi differenziali si pongono con la sindrome da bande amniotiche, la sindrome fetale da talidomide e varie displasie e disostosi scheletriche associate a coinvolgimento asimmetrico degli arti inferiori, come la sindrome facies caratteristica-ipoplasia femorale (si vedano questi termini). La presa in carico richiede un approccio multidisciplinare (genetisti medici, perinatologi, chirurghi ortopedici pediatrici). Il trattamento ortopedico è mirato alla correzione della discrepanza nella lunghezza delle gambe e, nei casi bilaterali, alla correzione del nanismo asimmetrico. Nei casi meno gravi, con ipoplasia lieve del perone e moderata discrepanza nella lunghezza delle gambe, sono utili calzature speciali e/o solette anatomiche, per equilibrare la diversa altezza degli arti. In alcuni casi lievi, è possibile l'epifisiodesi sul lato controlaterale (normale). Nei casi con modesta discrepanza nella lunghezza degli arti, è possibile l'allungamento degli arti che può essere causa di complicazioni e richiedere interventi di chirurgia ricostruttiva. Nei casi di grave discrepanza nella lunghezza degli arti o di agenesia completa del perone con perdita della funzione del piede, può essere eccezionalmente presa in considerazione l'amputazione e il conseguente utilizzo di protesi agli arti nella prima infanzia. Il difetto del perone è di solito una patologia benigna, anche se nei casi gravi può essere invalidante. La chirurgia permette di ottenere risultati funzionali accettabili. Nelle forme sindromiche, la prognosi dipende dalla natura delle anomalie associate. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Emimelia radiale

ORPHA93321

L'emimelia radiale è un difetto congenito longitudinale del radio, l'osso dell'avambraccio, caratterizzato da agenesia parziale o totale del radio. Interessa 1/30.000-100.000 nati vivi ed è lievemente più comune nei maschi rispetto alle femmine (rapporto 3:2). L'emimelia radiale è bilaterale; nel 50% dei casi il lato destro viene colpito più frequentemente rispetto a quello sinistro (rapporto 2:1). Il grado della malformazione è variabile. Nei casi più gravi, il radio è completamente assente, il braccio è più corto e presenta un incurvamento marcato dell'avambraccio e una ridotta flessione del gomito e delle dita. Questa è la forma più comune di emimelia radiale, che si associa a un deficit funzionale significativo della mano, delle dita e del gomito. Nella maggior parte dei casi di agenesia completa del radio, anche gli altri tessuti dell'avambraccio (compresi i muscoli, i nervi, i tendini, i legamenti e i vasi sanguigni) sono

anomali. Può associarsi a ipoplasia/agenesia del pollice e alla fusione delle ossa del gomito, che possono essere malformate comportando una limitazione del movimento. Nei casi meno gravi, il radio è poco più piccolo rispetto all'ulna e si associa a una deviazione minima del polso. L'emimelia radiale si accompagna spesso ad altre anomalie o sindromi congenite, come le aberrazioni cromosomiche (trisomia 13, 18 e 21), la sindrome di Holt-Oram, la sindrome di Roberts, la sindrome di Rothmund-Thomson, la sindrome trombocitopenia-assenza del radio (TAR) (nella quale il pollice è tipicamente presente), la sindrome di Townes-Brocks, l'associazione VACTERL e l'anemia di Fanconi (si vedano questi termini). Circa il 5-10% dei casi di emimelia radiale è familiare, anche se l'etiologia non è nota. Sembra che questi difetti si sviluppino precocemente in epoca prenatale, tra il 28° e il 56° giorno di amenorrea. È stato suggerito che l'uso materno di farmaci e droghe (cocaina, talidomide o valproato), la compressione dell'utero e le lesioni vascolari possano avere un ruolo nell'eziopatogenesi di questa condizione, anche se queste teorie non sono state dimostrate. La diagnosi si basa sugli esami clinici e sulle radiografie. Sono necessari altri test e un esame fisico completo in presenza di altre anomalie. L'emimelia radiale può essere individuata con l'ecografia prenatale attorno alla 20^a settimana di gestazione. La presa in carico è finalizzata a ridurre il deficit funzionale. La terapia iniziale consiste nel raddrizzamento della mano e nella stabilizzazione del polso attraverso l'immobilizzazione seriale o l'applicazione di gessi per l'allungamento progressivo che dovrebbe essere effettuato poco dopo la nascita. Sono necessari esercizi intensivi di stretching e la fisioterapia per ottenere la flessione passiva del polso e del gomito nella posizione normale. I casi più gravi richiedono la chirurgia correttiva, che di solito viene effettuata nel primo anno di vita. Le tecniche chirurgiche comportano l'allineamento dell'ulna con l'osteotomia e l'uso di fissatori esterni e l'accentramento del polso sull'ulna. In caso di agenesia del pollice, per dare funzionalità alla mano, il dito indice viene posizionato al posto del pollice mancante (policizzazione). *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Emimelia tibiale

ORPHA93322

MIM: 275220

L'emimelia tibiale è un'anomalia congenita rara, caratterizzata dal deficit della tibia con perone relativamente intatto. La prevalenza è stimata in 1/1.000.000 neonati. L'emimelia tibiale può essere monolaterale o bilaterale. Può presentarsi come difetto isolato o fare parte di una sindrome malformativa complessa (come il complesso di Gollop-Wolfgang e la sindrome da polisindattilia dei pollici; si vedano questi termini). L'etiologia non è certa. Anche se la maggior parte dei casi è sporadica, sono state riportate famiglie affette con una possibile trasmissione autosomica dominante o autosomica recessiva. La diagnosi si basa sul quadro clinico e radiologico. È possibile la diagnosi prenatale con l'ecografia. La presa in carico richiede la correzione chirurgica dell'emimelia tibiale e delle malformazioni correlate, in particolare quelle che interessano il piede (equinovarismo, duplicazione parziale del piede). La chirurgia ricostruttiva e le protesi adattate alla crescita e il follow-up postoperatorio sono determinanti per ottenere risultati funzionali ottimali. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Emimelia ulnare

ORPHA93320

L'emimelia ulnare è un deficit congenito dell'avambraccio caratterizzato dall'agenesia completa o parziale dell'ulna.

L'incidenza è stimata in 1/100.000-1/150.000 nati vivi, con un rapporto maschi/femmine di 3:2. L'emimelia ulnare è monolaterale in circa il 70% dei casi, tende a interessare il lato destro e di solito è parziale e non sindromica. La maggior parte dei pazienti presenta un accorciamento dell'avambraccio. La posizione della mano tende a spostarsi verso il lato ulnare del polso. La flessione del gomito è di solito limitata a 90° circa. Nei casi gravi, il gomito presenta una flessione di circa 160°. L'emimelia ulnare si può presentare in associazione con altre anomalie scheletriche (assenza o iperplasia delle dita sul lato radiale, duplicazione del pollice, sindattilia) oppure costituisce un segno clinico all'interno di una sindrome (anomalia di Poland, sindrome di Goltz-Gorlin, sindrome di Schinzel, sindrome di Klippel-Feil, sindrome di Cornelia de Lange; si vedano questi termini). Il difetto ulnare è anche uno dei segni della sindrome femore-fibula-ulna (si veda questo termine). L'eziologia dell'emimelia ulnare non è nota. Sembrerebbe che la deformità si manifesti tra la 4ª e la 7ª settimana di gestazione. La maggior parte dei casi è sporadica, ma sono stati descritti alcuni casi familiari. In presenza di altre anomalie sono necessari altri test. La diagnosi differenziale si pone con l'ulna corta, la discondrogenesi, la deformità di Madelung, la sindrome di Nievergelt e l'embriofetopatia da diabete mellito materno (si vedano questi termini). Il trattamento dipende dalla gravità della malattia e delle anomalie e delle sindromi scheletriche correlate. Gli esercizi di stretching passivo possono permettere la flessione del polso e del gomito nella posizione normale. Per correggere il difetto può essere utilizzata l'applicazione di gessi per l'allungamento (splinting e casting). Nei casi gravi, è necessaria una terapia chirurgica mirata all'allungamento ulnare (escissione chirurgica, osteotomia, chirurgia plastica). Sono obbligatorie la fisioterapia e la terapia occupazionale. I pazienti affetti da emimelia ulnare possono presentare una limitazione del movimento, della forza e della funzione anche se, di solito, l'arto e la mano sono funzionali. In presenza di una forma sindromica, la prognosi dipende dalla natura delle anomalie correlate. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Emiplegia alternante

ORPHA2131

MIM: 104290

L'emiplegia alternante dell'infanzia (EA) è una rara malattia dello sviluppo neurologico caratterizzata da episodi ricorrenti di emiplegia e disturbi parossistici associati a ritardo persistente dello sviluppo e ritardo mentale. L'incidenza è di circa 1/111.111 neonati. Compare prima dei 18 mesi di vita. Le anomalie parossistiche del movimento dei bulbi oculari (nistagmo episodico o deviazione) sono comuni e insorgono precocemente (intorno al terzo mese di vita), ma spesso non vengono riconosciute. I primi sintomi maggiormente evidenti consistono in episodi ricorrenti di emiplegia, la cui durata può variare da alcuni minuti ad alcuni giorni, a insorgenza monolaterale o bilaterale. Possono verificarsi anche episodi di emiplegia laterale o di tetraplegia con generalizzazione dell'attacco emiplegico o a insorgenza bilaterale sin dall'inizio. Altri sintomi parossistici si verificano in forma isolata o durante gli attacchi emiplegici e comprendono episodi tonici, attacchi focali o monolaterali di distonia (spesso nei primi 6 mesi di vita), dispnea e attacchi indipendenti. Le cause possono essere varie: stress ambientale, esposizione all'acqua, attività fisica, cambiamento di luce e alcuni cibi. Questi sintomi episodici scompaiono immediatamente con il sonno, ma ricompaiono dopo il risveglio con attacchi più lunghi. Altri sintomi neurologici sono l'epilessia, il ritardo dello sviluppo, il ritardo mentale, la coreoatetosi, la distonia e l'atassia. L'eziologia non è ancora chiara. In alcuni casi sono state identificate mutazioni nei geni CACNA1A (19p13), SLC1A3 (5p13) e ATP1A2 (1q21-q23). Si trattava di casi particolari che presentavano emiplegia alternante associata a quadri clinici atipici;

di fatto nella maggior parte dei soggetti affetti non sono state osservate queste mutazioni. La diagnosi è primariamente clinica; i segni iniziali riguardano la comparsa di distonia e di emiplegia nei primi 6 mesi di vita, i movimenti parossistici dei globi oculari nei primi 3 mesi e l'esclusione in base all'EEG di alterazioni epilettiformi durante le crisi. La diagnosi viene posta per esclusione, dopo avere effettuato una serie di esami (risonanza magnetica, angiografia, SPECT, LCS, video EEG, esami metabolici e genetici), per escludere altre patologie, come le anomalie vascolari (malattia di Moyamoya), le disfunzioni dei neurotrasmettitori (deficit di decarbossilasi degli aminoacidi aromatici, AADC), le malattie mitocondriali (MELAS e deficit di piruvato deidrogenasi) e le altre patologie associate a encefalopatia epilettica infantile (si vedano questi termini). Le emicranie emiplegiche familiari o sporadiche (FHM/SHM; si vedano questi termini), associate a mutazioni dei geni CACNA1A, ATP1A2 e SCNA1, presentano alcune sovrapposizioni con l'EA e devono essere incluse nella diagnosi differenziale. Al momento non sono disponibili cure specifiche per l'EA. Il paziente deve essere seguito da un team multidisciplinare in grado di applicare misure di profilassi (ad esempio evitando fattori scatenanti), gestire la fase acuta degli attacchi (compresa l'induzione del sonno), gestire l'epilessia ed effettuare una terapia educativa. Il decorso non viene modificato e l'esito è di solito infausto. *Autore: European Network for Research on Alternating Hemiplegia of Childhood (giugno 2009)*.

Associazioni

AISEA - Associazione Italiana per la Sindrome di Emiplegia Alternante

Emocromatosi C282Y/C282Y

Vedere: Emocromatosi, tipo 1

Emocromatosi classica

Vedere: Emocromatosi, tipo 1

Emocromatosi da difetto della ferroportina

Vedere: Emocromatosi, tipo 4

Emocromatosi ereditaria, autosomica dominante

Vedere: Emocromatosi, tipo 4

Emocromatosi giovanile

Vedere: Emocromatosi, tipo 2

Emocromatosi legata a HFE

Vedere: Emocromatosi, tipo 1

Emocromatosi legata a TFR2

Vedere: Emocromatosi, tipo 3

Emocromatosi neonatale

ORPHA446

MIM: 231100

L'emocromatosi neonatale si differenzia completamente dall'emocromatosi dell'adulto e la sua natura molecolare è diversa. Tuttavia continua a essere messa in dubbio la natura genetica ed ereditaria della malattia. Fin dalle prime 48 ore di vita i segni clinici comprendono l'insufficienza epatocellulare grave, con iperbilirubinemia, una sindrome emorragica, l'edema, l'ascite, l'ipoglicemia e l'acidosi lattica, caratteristica per l'assenza o il modesto aumento delle transaminasi. La diagnosi viene sospettata in base al livello normale delle transaminasi ed è confermata esclusivamente con la dimostrazione di un eccesso generalizzato di ferro che interessa soprattutto le ghiandole

salivari, il fegato e il pancreas. Si tratta di una malattia a prognosi infausta. I trattamenti antiossidanti sono poco efficaci e, generalmente, non c'è il tempo per effettuare un trapianto di fegato, che viene considerato troppo rischioso nei neonati. Il meccanismo che causa l'aumento di ferro è sconosciuto e potrebbe essere dovuto a una anomalia del trasferimento placentare del ferro. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004) *.

Associazioni

Associazione Volontaria per lo Studio dell'Emocromatosi e delle Malattie da Sovraccarico di Ferro - ONLUS
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Emocromatosi, tipo 1

ORPHA139498

MIM: 235200

L'emocromatosi tipo 1 (forma classica) è la forma più comune di emocromatosi ereditaria (HH) che identifica un gruppo di malattie caratterizzate da un deposito eccessivo di ferro nei tessuti. Questa malattia si riscontra solo nelle popolazioni caucasiche, dove è molto comune con prevalenza di 1/200-1/1.000 casi. Data la bassa penetranza e l'espressività fenotipica variabile, le forme gravi non sono frequenti. I maschi sono clinicamente più colpiti delle femmine. L'età d'insorgenza varia tra 30 e 50 anni. L'emocromatosi tipo 1 causa affaticamento cronico, pigmentazione bronzina della pelle, lesioni nei tessuti del fegato, del pancreas, delle articolazioni, delle ossa, delle ghiandole endocrine e del cuore, con conseguenti complicanze nell'età adulta. Tra queste, la fibrosi epatica (cirrosi con rischio di carcinoma epatocellulare), il diabete mellito, l'artropatia, l'osteoporosi, l'ipogonadismo ipogonadotropo e l'insufficienza cardiaca. Le anomalie biochimiche includono il ferro sierico elevato, la saturazione della transferrina sierica e la ferritina sierica elevata. La malattia è causata da una mutazione del gene HFE localizzato nel cromosoma 6 (mutazione C282Y). L'eccesso di ferro viscerale è collegato alla ipoepcidinemia che determina un aumento della saturazione del ferro sierico e della transferrina attraverso l'assorbimento del ferro intestinale e l'aumento del rilascio di ferro dalla milza. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi avviene con i test biochimici, attraverso la saturazione della transferrina sierica e la ferritina sierica, e sulle tecniche di imaging per la diagnosi degli eccessi di ferro viscerale (risonanza magnetica). L'esame molecolare genetico del sangue consente di evidenziare l'omozigotità del C282Y e, di conseguenza, di stabilire la diagnosi in modo non invasivo (ad esempio, la biopsia del fegato). La diagnosi differenziale include 1) per iperferritinemia: alcolismo, sindrome polimetabolica e condizioni infiammatorie; 2) per eccesso di ferro viscerale: emocromatosi tipo 3 e tipo 4 (nella forma B) (si vedano questi termini), ed eccesso di ferro in fase post-trasfusionale in caso di malattie ematiche come la talassemia major, la drepanocitosi, le sindromi mielodisplastiche e le anemia rare (si vedano questi termini). La consulenza genetica per le famiglie affette ha l'obiettivo di fornire un'adeguata informazione sul rischio di ereditare la mutazione responsabile della malattia. I pazienti vengono trattati con una serie di flebotomie che all'inizio vengono ripetute con regolarità ogni settimana finché il livello di ferritina raggiunge i 50 microg/l, dopodiché vengono effettuate ogni 1-3 mesi. L'emocromatosi tipo 1 ha una prognosi molto buona e i pazienti possono avere un'aspettativa di vita normale se curati precocemente, prima che si sviluppino complicanze quali la cirrosi, il cancro al fegato, il diabete insulino-dipendente e la cardiomiopatia. *Autore: Prof. P. Brissot (marzo 2010) *.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio, CATANZARO
Dr. CONSARINO Caterina, Dr. GALATI Maria Concetta

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA
Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI
Dr. PAGANO Leonilde, Dr. PROSSOMARITI Luciano

Diagnosi molecolare delle alterazioni congenite del metabolismo del ferro (geni HFE, TFR e FPN)

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI
Dr. PEPE Nicola, Pr. POLISTINA Maria Teresa

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (gene HFE)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA
Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (gene HFE)

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. MORGUTTI Marcello, Dr. PECILE Vanna

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (gene HFE)

BIOS S.p.A., ROMA
Dr. D'AMBROSIO Anna, Pr. PERUZZI Giovanni

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (geni HFE, TFR2)

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (gene HFE)

Biodiversity, BRESCIA
Dr. ALBAROSA Ruth, Dr. MANTERO Giovanni

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

Azienda Ospedaliera S. Anna, COMO
Dr. GIUDICI Carola, Dr. LINGERI Riccardo

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi familiare

Azienda Ospedaliera San Paolo, MILANO
Dr. BIONDI Maria Luisa, Pr. MELZI D'ERIL Gian Vico

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi familiare

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO
Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare delle emocromatosi (gene HFE)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA
Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (gene HFE)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. ARBUSTINI Eloisa

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga, ORBASSANO (TO)
Pr. SAGLIO Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi primitiva (gene HFE)

Ospedale "R. Binaghi", CAGLIARI
Pr. CARCASSI Carlo, Dr. ORRÙ Sandro

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (gene HFE)

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Pr. MELIS Maria Antonietta

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi ereditaria (geni HFE, TFR2, FPN1)

A.O.U. Policlinico "G. Martino", MESSINA
Dr. LA ROSA Mariangela, Pr. SALPIETRO Carmelo

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

Ospedale Civile, BASSANO DEL GRAPPA (VI)
Dr. BONFANTE Aldo, Dr. SACCILOTTO Donatella

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (gene HFE)

GENETICLAB Srl, NOVENTA VICENTINA (VI)
Dr. LAPUCCI Cristina

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi familiare (gene HFE)

Laboratorio Research and Innovation S.p.A., PADOVA
Dr. LEON Alberta

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA
Dr. GUERCINI Nicola, Dr. MONTALDI Anna

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI
Pr. *PALKA Giandomenico, Pr. STUPIA Liborio*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi familiare (geni HFE e TFR2)

Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie" - Azienda Sanitaria di Matera (ASM), MATERA
Dr. *CASCONE Agostino, Dr. DELL'EDERA Domenico*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati, AVELLINO
Dr. *POLICE Maria Adalgisa*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. *CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (gene HFE)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, PARMA
Pr. *NERI Tauro Maria, Dr. SEBASTIO Paola*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (gene HFE)

Azienda Ospedaliera "Infermi", RIMINI
Dr. *BAGLI Laura, Dr. INNOCETA Anna Maria, Pr. RAVAIOLI Alberto*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (geni HFE, TFR2, FPN1)

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE
Dr. *CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (geni HFE, HFE2, HAMP, SLC40A1, TFR2)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. *GRAMMATICO Paola*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA
Dr. *BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi ereditaria (geni HFE, TFR2)

IRCCS Istituto Dermatologico San Gallicano, ROMA
Dr. *AURIZI Caterina, Dr. BIOLCATI Gianfranco*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. *FIorentino Francesco*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA
Dr. *MESORACA Alvaro*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

Azienda Ospedaliera- Ospedale Civile di Legnano, LEGNANO (MI)
Dr. *LOTZNIKER Milvia, Dr. PRIVITERA Orsola, Dr. STIUI Sabine*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi familiare (gene HFE)

Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, LODI
Dr. *CAMBIÉ Giuseppe, Dr. DEGIULI Alberto*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. *CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO
Dr. *DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Lucia*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (geni TFR2 e FPN1)

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE
Dr. *CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi familiare

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)
Dr. *CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA
Dr. *DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (geni HFE)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. *TORRICELLI Francesca*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (gene HFE)

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA
Dr. *ANGIUS Antonella, Pr. FURBETTA Mario*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi ereditaria tipo 1 e tipo 3 (geni TFR2, HFE)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. *HLADNIK Uros*

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsatelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA
Pr. *FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi ereditaria (gene HFE)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. *MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi ereditaria (geni HFE, TFR2)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. *DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro*

Associazioni

Associazione Volontaria per lo Studio dell'Emocromatosi e delle Malattie da Sovraccarico di Ferro - ONLUS UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Emocromatosi, tipo 2

ORPHA79230

MIM: 602390

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (geni HFE, HFE2, HAMP, SLC40A1, TFR2)**

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. *GRAMMATICO Paola*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (geni HFE2, HAMP)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. *TORRICELLI Francesca*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi ereditaria tipo 2 (geni HFE2, HAMP)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. *HLADNIK Uros*

Emocromatosi, tipo 3

ORPHA225123

MIM: 604250

Laboratori**Diagnosi molecolare delle alterazioni congenite del metabolismo del ferro (geni HFE, TFR e FPN)**

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI
Dr. *PEPE Nicola, Pr. POLISTINA Maria Teresa*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (geni HFE, TFR2)

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. *COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi ereditaria (geni HFE, TFR2, FPN1)

A.O.U. Policlinico "G. Martino", MESSINA
Dr. *LA ROSA Mariangela, Pr. SALPIETRO Carmelo*

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi familiare (geni HFE e TFR2)

Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie" - Azienda Sanitaria di Matera (ASM), MATERA

Dr. CASCONI Agostino, Dr. DELL'EDERA Domenico

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (geni HFE, TFR2, FPN1)

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE
Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (geni HFE, HFE2, HAMP, SLC40A1, TFR2)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi ereditaria (geni HFE, TFR2)

IRCCS Istituto Dermatologico San Gallicano, ROMA
Dr. AURIZI Caterina, Dr. BIOLCATI Gianfranco

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (geni TFR2 e FPN1)

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE
Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi ereditaria tipo 1, 3 (geni TFR2, HFE)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi ereditaria (geni HFE, TFR2)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VENEZIA
Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Emocromatosi, tipo 4

ORPHA139491

MIM: 606069

Laboratori

Diagnosi molecolare delle alterazioni congenite del metabolismo del ferro (geni HFE, TFR e FPN)

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI
Dr. PEPE Nicola, Pr. POLISTINA Maria Teresa

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi ereditaria (geni HFE, TFR2, FPN1)

A.O.U. Policlinico "G. Martino", MESSINA
Dr. LA ROSA Mariangela, Pr. SALPIETRO Carmelo

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi ereditaria tipo 4 (gene SLC40A1)

A.O.U. Policlinico "G. Martino", MESSINA
Dr. LA ROSA Mariangela, Pr. SALPIETRO Carmelo

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi (geni HFE, TFR2, FPN1)

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE
Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi molecolare della malattia da ferroportina (gene SLC40A1)

IRCCS Istituto Dermatologico San Gallicano, ROMA
Dr. AURIZI Caterina, Dr. BIOLCATI Gianfranco

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi dovuta a difetto da ferroportina (gene SLC40A1)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi ereditaria tipo 4 (gene SLC40A1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi molecolare dell'emocromatosi ereditaria (gene SLC40A1)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VENEZIA
Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Emofilia

ORPHA448

MIM: 134500

L'emofilia è una malattia genetica da emorragie spontanee o sanguinamento prolungato dovuti al deficit del fattore VIII o IX della coagulazione. L'incidenza annuale è stimata in 1/5.000 nati maschi e la prevalenza in 1/12.000. L'emofilia colpisce in particolare i maschi, anche se le femmine portatrici possono presentare forme più leggere della malattia (forme sintomatiche dell'emofilia A e B nelle femmine portatrici; si vedano questi termini). In genere le emorragie si presentano quando i neonati affetti cominciano a camminare. La gravità dei segni clinici dipende dall'entità del deficit del fattore della coagulazione. Se l'attività biologica del fattore della coagulazione è inferiore a 1%, l'emofilia è grave e si presenta con emorragie spontanee frequenti e sanguinamenti anomali, risultato di lesioni minori, o successivi a un intervento chirurgico o all'estrazione di un dente (emofilia A e B grave; si vedano questi termini). Se l'attività biologica del fattore della coagulazione è compresa tra 1 e 5%, l'emofilia è moderatamente grave con sanguinamenti anomali dovuti a lesioni minori, a interventi chirurgici o all'estrazione di un dente, anche se l'emorragia spontanea è rara (emofilia A e B moderatamente grave; si vedano questi termini). Se l'attività biologica del fattore della coagulazione è compresa tra il 5 e il 40%, l'emofilia è lieve, con anomalo sanguinamento secondario a minime lesioni o a interventi chirurgici o all'estrazione dentale (emofilia A e B leggera; si vedano questi termini). Le emorragie si localizzano spesso attorno alle articolazioni (emartrosi) e nei muscoli (ematomi), anche se può essere coinvolto ogni sito dopo un trauma o una lesione. L'ematuria spontanea è abbastanza comune ed è un sintomo fortemente suggestivo della malattia. L'emofilia viene trasmessa come carattere recessivo legato all'X e circa il 70% degli emofiliaci presenta una storia familiare positiva. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene F8 (Xp28) che codifica per il fattore VIII della coagulazione, o del gene F9 (Xp27) che codifica per il fattore IX della coagulazione, coinvolti rispettivamente nelle emofilie tipo A e B (si vedano questi termini). La diagnosi si basa sui test della coagulazione, che rivelano un allungamento dei tempi della coagulazione del sangue. Il tipo e la gravità dell'emofilia sono definiti dai dosaggi specifici dei livelli dei fattori VIII e IX. La diagnosi differenziale si pone con la malattia di von Willebrand (si veda questo termine) e con le altre anomalie della coagulazione, responsabili di un allungamento dei tempi della coagulazione del sangue. La diagnosi prenatale è possibile attraverso le analisi molecolari sui villi coriali. Le analisi dei fattori della coagulazione possono essere effettuate sul sangue venoso e sul sangue del cordone ombelicale. Il trattamento si basa sulla terapia sostitutiva utilizzando derivati plasmatici o proteine ricombinanti. Il trattamento può essere somministrato dopo un episodio emorragico o per prevenire il sanguinamento (come trattamento profilattico). La complicazione più frequente è la produzione di anticorpi inibitori contro il fattore della coagulazione somministrato. Possono essere effettuati interventi chirurgici, soprattutto di chirurgia ortopedica, preferibilmente in centri specializzati. Il decorso della malattia ne suggerisce la gravità. Se non trattata, l'emofilia grave è di solito fatale durante l'infanzia o l'adolescenza. Un trattamento inappropriato o inadeguato delle emartrosi e degli ematomi ricorrenti può causare deficit motori che si associano a disabilità grave con rigidità, deformazione delle articolazioni e paralisi. Tuttavia, gli attuali approcci terapeutici consentono di prevenire queste complicazioni e la prognosi è favorevole: quanto prima viene somministrata la terapia sostitutiva e tanto più appropriato è il trattamento al quadro clinico del paziente, tanto migliore è la prognosi. *Autore: Prof. C. Negrier (maggio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare e biochimica dell'emofilia A e B

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Diagnosi molecolare dell'emofilia A (gene F8)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare dell'emofilia A e B

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dell'emofilia A e B

Università degli Studi di Ferrara - Azienda Ospedaliera S. Anna, FERRARA
Dr. GEMMATI Donato

Diagnosi molecolare dell'emofilia A (gene F8)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, PARMA
Pr. NERI Tauro Maria, Dr. RICCARDI Federica

Diagnosi molecolare dell'emofilia

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare dell'emofilia A e B (geni F8 e F9)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO
Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcella, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolare dell'emofilia A (gene F8)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi genetica preconcettuale sul primo globulo polare (analisi dei microsattelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA
Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Associazioni

Associazione Emofilici e Talassemici "Vincenzo Russo Serdoz"
FAE - FEDEMO - Federazione delle Associazioni Emofilici - ONLUS
LAGEV - Libera Associazione Genitori ed Emofilici Veneti - ONLUS
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Emofilia A

ORPHA98878

MIM: 134500

L'emofilia A è la forma più comune di emofilia (si veda questo termine) ed è caratterizzata da emorragie spontanee o prolungate da deficit del fattore VIII della coagulazione. La prevalenza è stimata in circa 1/6.000 maschi. L'emofilia colpisce prevalentemente i maschi, anche se è stata descritta una forma sintomatica di emofilia A nelle femmine portatrici (si veda questo termine), che comporta un quadro clinico di solito più lieve. In genere, l'esordio delle emorragie si verifica quando i neonati affetti iniziano a camminare. La gravità dei segni clinici dipende dall'entità del deficit del fattore VIII. Se l'attività biologica del fattore VIII è inferiore all'1%, l'emofilia è grave e si presenta con emorragie spontanee frequenti e sanguinamenti anomali, che originano a seguito di lievi traumi, o sono secondari a interventi chirurgici o ad un'estrazione dentale (emofilia A grave; si veda questo termine). Se l'attività biologica del fattore VIII è compresa tra l'1 e il 5%, l'emofilia è moderatamente grave con sanguinamenti anomali secondari a piccoli traumi o a interventi chirurgici o a estrazioni dentali, anche se l'emorragia spontanea è rara (emofilia A moderatamente grave; si veda questo termine). Se l'attività biologica del fattore VIII è compresa tra il 5 e il 40%, l'emofilia è lieve con sanguinamenti anomali secondari a piccoli traumi, a interventi chirurgici o a estrazioni dentali, con possibilità di emorragie spontanee (emofilia A leggera; si veda questo termine). Le emorragie si localizzano spesso nelle regioni periarticolari (emartrosi) e nei muscoli (ematomi), ma può essere coinvolta ogni sede anatomica a seguito di traumi o di lesioni. L'ematuria spontanea è abbastanza frequente e costituisce un segno fortemente suggestivo della malattia. L'emofilia A

viene trasmessa come carattere recessivo legato all'X ed è dovuta alle mutazioni del gene F8 (Xp28) che codifica per il fattore VIII della coagulazione. La diagnosi si basa sui test della coagulazione che rivelano un allungamento dei tempi di coagulazione del sangue e può essere confermata dal dosaggio del fattore VIII. La diagnosi differenziale si pone con la malattia di von Willebrand (si veda questo termine) e con altre anomalie della coagulazione associate ad allungamento dei tempi della coagulazione. La diagnosi prenatale è possibile mediante analisi molecolare sui villi coriali. Le analisi dei fattori della coagulazione possono essere effettuate sul sangue venoso e del cordone ombelicale. Il trattamento si basa sulla terapia sostitutiva con derivati plasmatici o la proteina ricombinante. Il trattamento può essere effettuato in seguito a emorragie (trattamento a richiesta) o per prevenire il sanguinamento (trattamento profilattico). La complicazione più frequente è la produzione di anticorpi inibitori rivolti contro il fattore della coagulazione somministrato. Possono essere effettuati interventi chirurgici, soprattutto di chirurgia ortopedica, preferibilmente presso centri specializzati. Il decorso della malattia ne suggerisce la gravità. Se non trattata, l'emofilia A grave è di solito fatale durante l'infanzia o l'adolescenza. Un trattamento inappropriato o inadeguato delle emartrosi e degli ematomi ricorrenti può causare deficit motori, che si associano a disabilità grave con rigidità, deformazione delle articolazioni e paralisi. Gli attuali approcci terapeutici consentono comunque di prevenire queste complicazioni rendendo la prognosi favorevole: tanto prima viene somministrata la terapia sostitutiva e tanto più adatto è il trattamento al quadro clinico del paziente, tanto migliore è la prognosi. *Autore: Prof. C. Negrier (maggio 2009)*.

Vedere: Emofilia

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Emofilia A grave

ORPHA169802

MIM: 306700

L'emofilia A grave è una forma di emofilia A caratterizzata da un deficit significativo del fattore VIII della coagulazione, che causa emorragie spontanee frequenti e sanguinamenti patologici secondari a minimi traumi, a interventi chirurgici o all'estrazione dentale. L'emofilia A grave interessa circa il 40% dei casi di emofilia A. L'attività biologica del fattore VIII è inferiore all'1%. La trasmissione è recessiva legata all'X e la malattia è dovuta alle mutazioni del gene F8 (Xp28), che codifica per il fattore VIII della coagulazione. *Autore: Prof. C. Negrier (maggio 2009)*.

Vedere: Emofilia A

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Emofilia A lieve

ORPHA169808

MIM: 306700

L'emofilia A lieve è una forma di emofilia A caratterizzata da moderato deficit del fattore VIII della coagulazione, che causa emorragie patologiche a seguito di lievi traumi, interventi chirurgici o estrazioni dentali. L'emofilia A lieve riguarda circa il 40% dei casi di emofilia A. L'attività biologica del fattore VIII è compresa tra 5 e 40%. Non sono presenti emorragie spontanee. La trasmissione è recessiva legata all'X; la malattia è dovuta alle mutazioni del gene F8 (Xq28) che codifica per il fattore VIII della coagulazione. *Autore: Prof. C. Negrier (maggio 2009)*.

Vedere: Emofilia A

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Emofilia A moderatamente grave

ORPHA169805

MIM: 306700

L'emofilia A moderatamente grave è una forma di emofilia A caratterizzata dal deficit del fattore VIII della coagulazione, che causa emorragie patologiche a seguito di piccoli traumi, interventi chirurgici o estrazioni dentali. L'emofilia A moderatamente grave riguarda circa il 20% di tutti i casi di emofilia A. L'attività biologica del fattore VIII è compresa tra 1 e 5%. L'emorragia spontanea è rara. La trasmissione è recessiva legata all'X; la malattia è dovuta alle mutazioni del gene F8 (Xp28) che codifica per il fattore VIII della coagulazione. *Autore: Prof. C. Negrier (maggio 2009)*.

Vedere: Emofilia A

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Emofilia acquisita

ORPHA73274

L'emofilia acquisita è una patologia emorragica rara. La prevalenza stimata è di 1/1.000.000. È causata dalla produzione di anticorpi anti-fattore VIII e, occasionalmente, si associa ad altre malattie autoimmuni, sindromi neoplastiche linfoproliferative e a trasfusioni multiple nel postpartum. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Emofilia B

ORPHA98879

MIM: 306900

L'emofilia B è una forma di emofilia (si veda questo termine) caratterizzata da emorragie spontanee e prolungate da deficit del fattore IX della coagulazione. La prevalenza è stimata in circa 1/30.000 maschi. L'emofilia colpisce prevalentemente i maschi, anche se è stata descritta una forma sintomatica di emofilia B nelle femmine portatrici (si veda questo termine) caratterizzata da un quadro clinico di solito più lieve. In generale, le emorragie esordiscono quando i neonati affetti iniziano a deambulare. La gravità dei segni clinici dipende dall'entità del deficit del fattore IX. Se l'attività biologica del fattore IX è inferiore a 1%, l'emofilia è grave e si presenta con emorragie spontanee frequenti e sanguinamenti patologici secondari a piccoli traumi, oppure a interventi chirurgici o a estrazioni dentali (emofilia B grave; si veda questo termine). Se l'attività biologica del fattore IX è compresa tra 1 e 5%, l'emofilia è moderatamente grave con sanguinamenti patologici secondari a piccoli traumi, oppure a interventi chirurgici o a estrazioni dentali, mentre l'emorragia spontanea è rara (emofilia B moderatamente grave; si veda questo termine). Se l'attività biologica del fattore IX è compresa tra 5 e 40%, l'emofilia è lieve con sanguinamenti secondari a piccoli traumi, oppure a interventi chirurgici o a estrazioni dentali, ma sono anche possibili le emorragie spontanee (emofilia B lieve; si veda questo termine). Le emorragie si localizzano spesso intorno alle articolazioni (emartrosi) e nei muscoli (ematommi), ma può essere coinvolto ogni organo o apparato a seguito di traumi o di lesioni. L'ematuria spontanea è abbastanza comune e costituisce un segno altamente suggestivo della malattia. L'emofilia B viene trasmessa come carattere recessivo legato all'X ed è dovuta alle mutazioni del gene F9 (Xp27) che codifica per il fattore IX della coagulazione. La diagnosi si basa sui test della coagulazione che mostrano un allungamento dei tempi della coagulazione e può essere confermata dai dosaggi specifici del fattore IX. La diagnosi differenziale si pone con la malattia di von Willebrand (si veda questo termine) e con altre anomalie della coagulazione, associate all'allungamento dei tempi della coagulazione. La diagnosi prenatale è possibile con le analisi molecolari sui villi coriali. Le analisi dei fattori della coagulazione possono essere effettuate sul sangue venoso e del cordone ombelicale. Il trattamento si basa sulla terapia sostitutiva mediante derivati plasmatici o con farmaci che utilizzano la

proteina ricombinante. Il trattamento può essere somministrato dopo emorragia (trattamento a richiesta) o per prevenire il sanguinamento (trattamento profilattico). La complicazione più frequente è la produzione di anticorpi inibitori rivolti contro il fattore della coagulazione somministrato. Possono essere utili gli interventi chirurgici, soprattutto di natura ortopedica, da effettuarsi preferibilmente presso centri specializzati. Il decorso suggerisce la gravità della malattia. Se non trattata, l'emofilia B grave è di solito fatale durante l'infanzia o l'adolescenza. Il trattamento improprio o inadeguato delle emartrosi e degli ematomi recidivanti può esitare in un deficit motorio, associato a grave disabilità con rigidità, deformazione delle articolazioni e paralisi. Tuttavia, gli attuali approcci terapeutici consentono di prevenire queste complicazioni e la prognosi è favorevole: tanto prima viene somministrata la terapia sostitutiva e tanto più è adatto il trattamento in rapporto al quadro clinico del paziente, tanto migliore è la prognosi. *Autore: Prof. C. Negrier (maggio 2009)*.

Vedere: Emofilia

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Emofilia B grave

ORPHA169793

MIM: 306900

L'emofilia B grave è una forma di emofilia B caratterizzata da un deficit significativo del fattore IX della coagulazione, che causa emorragie spontanee e sanguinamenti patologici secondari a minimi traumi, interventi chirurgici o estrazioni dentali. L'emofilia B grave riguarda circa il 40% dei casi di emofilia B. L'attività biologica del fattore IX è inferiore a 1%. La trasmissione è recessiva legata all'X; la malattia è dovuta alle mutazioni del gene F9 (Xq28) che codifica per il fattore IX della coagulazione. *Autore: Prof. C. Negrier (maggio 2009)*.

Vedere: Emofilia B

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Emofilia B lieve

ORPHA169799

MIM: 306900

L'emofilia B lieve è una forma di emofilia B caratterizzata da un modesto deficit del fattore IX della coagulazione, che causa emorragie patologiche secondarie a lievi traumi, interventi chirurgici o estrazioni dentali. L'emofilia B lieve riguarda circa il 30% dei casi di emofilia B. L'attività biologica del fattore IX è compresa tra 5 e 40%. Non sono presenti emorragie spontanee. La trasmissione è recessiva legata all'X; la malattia è dovuta alle mutazioni del gene F9 (Xq28) che codifica per il fattore IX della coagulazione. *Autore: Prof. C. Negrier (maggio 2009)*.

Vedere: Emofilia B

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Emofilia B moderatamente grave

ORPHA169796

MIM: 306900

L'emofilia B moderatamente grave è una forma di emofilia B caratterizzata dal deficit del fattore IX della coagulazione, che causa emorragie patologiche secondarie a piccoli traumi, interventi chirurgici o estrazioni dentali. L'emofilia B moderatamente grave interessa circa il 30% dei casi di emofilia B. L'attività biologica del fattore IX è compresa tra 1 e 5%. Le emorragie spontanee sono rare. La trasmissione è recessiva legata all'X; la malattia è dovuta alle mutazioni del gene F9 (Xq28) che codifica per il fattore IX della coagulazione. *Autore: Prof. C. Negrier (maggio 2009)*.

Vedere: Emofilia B

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Emofilia C

Vedere: Deficit congenito del fattore XI

Emoglobina Constant-Spring

ORPHA93615

MIM: 141800

Vedere: Alfa talassemia

Emoglobinopatia C

ORPHA2132

L'emoglobina C (HbC) è una variante dell'emoglobina, dovuta a una mutazione nel gene della beta globina, che causa la sostituzione di un acido glutammico con una lisina in posizione 6 nella catena globinica. Un'altra sostituzione aminoacidica, che si manifesta nello stesso sito della beta globina, causa l'emoglobinopatia a cellule falciformi (HbS). La prevalenza della HbC è addirittura del 40-50% nell'Africa occidentale (Burkina Faso, Costa d'Avorio, Ghana). La malattia si riscontra anche nel Togo e nel Benin (20%), nelle persone di discendenza africana nei Caraibi (3,5%) e negli USA (3%), nel Nord Africa (da 1 a 10% in Marocco e Algeria) e nel Sud Europa (Italia, Turchia). I soggetti eterozigoti per l'HbC (AC) sono asintomatici e possono presentare lieve microcitosi e aumento della resistenza degli eritrociti all'emolisi. Gli omozigoti per HbC (CC), di solito, compensano l'emolisi con la splenomegalia. Presentano un aumento del rischio di ipersplenismo, litiasi biliare, deficit di folati e aggravamento dell'anemia dopo infezione con parvovirus B19. L'associazione tra HbC e beta talassemia, in particolare beta+talassemia (più frequente della beta0talassemia nei gruppi etnici interessati dalla HbC) determina un quadro clinico simile a quello dell'HbCC. La C/beta0talassemia è più grave e può eccezionalmente simulare la beta talassemia intermedia. Gli eterozigoti composti SC presentano un difetto falcizzante simile a quello dell'anemia falciforme (SCA), anche se di solito è più lieve rispetto alla forma SS. Tuttavia il 2% dei pazienti SC mostra una malattia più grave, con frequenti crisi vaso-occlusive (VOC) e una sindrome toracica acuta (ACS). Si può manifestare priapismo, soprattutto negli adulti. La necrosi asettica delle teste femorali e, meno frequentemente, delle spalle e la retinopatia proliferativa, con rischio di emorragie nel vitreo, sono complicazioni comuni nelle persone con genotipo SC. La splenomegalia persiste dopo i 5 anni, spesso nella età adulta, e causa infarti ricorrenti della milza o sequestro e ipersplenismo. La gravidanza comporta un aumento del rischio di VOC, ACS e tossiemia. Può comparire sordità improvvisa, soprattutto dopo i 30 anni. Il ricovero è necessario per instaurare un trattamento precoce (flebotomia, trasfusione). I corticosteroidi possono essere pericolosi (inducono VOC e ACS) e non dovrebbero essere utilizzati. Le attese di vita superano i 65 anni. Nella SC, durante l'infanzia, è importante prevenire l'infezione pneumococcica ricorrendo alla profilassi a base di penicillina e vaccino pneumococcico, almeno fino all'età di 5 anni. I genitori devono essere in grado di osservare se nei loro bambini compare splenomegalia e pallore, in modo da riconoscere precocemente la comparsa di un sequestro splenico. Il dolore che compare nel caso di VOC deve essere trattato in maniera sintomatica. Nel caso di anemia acuta è necessaria la trasfusione. È importante identificare precocemente la retinopatia proliferativa da cellule falciformi a partire dall'età di 15 anni e utilizzare la profilassi con fotocoagulazione disseminata, per evitare possibili complicazioni. Le gravidanze devono essere prese in carico dagli ostetrici che devono collaborare con gli specialisti dell'anemia falciforme. Sono raccomandate le trasfusioni nel terzo trimestre, per migliorare l'esito della gravidanza. Le VOC ricorrenti devono essere trattate con salassi per abbassare l'ematocrito. Il priapismo intermittente ricorrente può essere trattato con

alfa-agonisti orali o per iniezione (etilefrina o fenilefrina). L'idrossiurea è indicata nei pazienti con VOC e/o ACS ricorrenti o con gravi complicazioni neurosensoriali. *Autori: Dott. D. Bachir e Prof. F. Galacteros (novembre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare delle emoglobinopatie

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio, CATANZARO
Dr. CONSARINO Caterina, Dr. GALATI Maria Concetta

Diagnosi molecolare delle emoglobinopatie

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI
Dr. PAGANO Leonilde, Dr. PROSSOMARITI Luciano

Diagnosi molecolare delle emoglobinopatie e delle talassemie (geni HBA1, HBA2, HBB)

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della talassemia e delle emoglobinopatie

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare delle emoglobinopatie

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)
Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Associazioni

ABE - Associazione Bambino Emopatico Caltanissetta
ATDL - Associazione Talassemici Drepanocitici Lombardi

Emoglobinopatia D

ORPHA90039

L'emoglobinopatia D (HbD) è caratterizzata da lieve anemia emolitica e splenomegalia lieve-moderata. La prevalenza non è nota. Le forme eterozigoti di HbD sono clinicamente silenti. L'analisi molecolare può essere utile per differenziare l'omozigosi HbD dall'HbD eterozigote in associazione a beta talassemia. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare delle emoglobinopatie

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio, CATANZARO
Dr. CONSARINO Caterina, Dr. GALATI Maria Concetta

Diagnosi molecolare delle emoglobinopatie

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI
Dr. PAGANO Leonilde, Dr. PROSSOMARITI Luciano

Diagnosi molecolare delle emoglobinopatie e delle talassemie (geni HBA1, HBA2, HBB)

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della talassemia e delle emoglobinopatie

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare delle emoglobinopatie

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)
Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Associazioni

ABE - Associazione Bambino Emopatico Caltanissetta
ATDL - Associazione Talassemici Drepanocitici Lombardi

Emoglobinopatia E

ORPHA2133

L'emoglobina E (HbE) è una variante dell'emoglobina, che consiste in una mutazione nel gene della beta globina, che causa la sostituzione di un acido glutammico con una lisina in posizione 26, nella catena beta-globinica. L'HbE è, per frequenza, la seconda emoglobinopatia dopo l'emoglobinopatia a cellule falciformi (HbS). È comune nel sud-est asiatico, dove la sua frequenza può raggiungere il 30-40% in alcune aree della Thailandia, della Cambogia e del Laos. L'HbE è anche presente nello Sri Lanka, nell'India nord-orientale, nel Bangladesh, nel Pakistan, nel Nepal, nel Vietnam, in Malesia. La

catena beta dell'HbE (betaE) è sintetizzata in quantità ridotta, rispetto all'emoglobina normale dell'adulto (HbA), in quanto la mutazione crea un sito di splicing alternativo all'interno di un esone. Di conseguenza, gli eterozigoti AE, gli eterozigoti composti SE e gli omozigoti EE mostrano alcune caratteristiche della beta talassemia. I soggetti eterozigoti per la HbE (AE) sono asintomatici, ma a rischio di trasmettere la talassemia E/beta, se l'altro genitore è portatore di beta talassemia. La gravità clinica della talassemia E/beta è molto variabile, variando dalla beta talassemia minor, alla talassemia intermedia, alla talassemia major. I soggetti omozigoti per l'HbE (EE) sono asintomatici. La presa in carico riguarda esclusivamente le forme di talassemia E/beta. Durante l'infanzia è necessario monitorare la crescita e le deformità facciali, i livelli di emoglobina, effettuare una profilassi vaccinicina nei confronti delle infezioni, che possono peggiorare l'anemia, nonché trattare i possibili siti infettivi. È consigliata l'assunzione giornaliera di penicillina per via orale. Sono indicate le trasfusioni, nel caso di scarsa tolleranza dell'anemia e/o di deformità facciali. La complicazione principale delle trasfusioni regolari è il sovraccarico marziale, causa di epatopatia, scompenso cardiaco ed endocrinopatie, che richiedono la chelazione del ferro. Il chelante più ampiamente usato è la deferoxamina (*Desféral*). La splenectomia può diminuire o eliminare la richiesta di trasfusioni nelle forme intermedie, ma non dovrebbe essere eseguita prima dei 5 anni. La gravidanza richiede una attenta sorveglianza ostetrica, in collaborazione con l'ematologo. Le trasfusioni sono spesso necessarie nel terzo trimestre nelle donne con beta talassemia intermedia, per ridurre l'anemia e il basso peso alla nascita. È necessario trattare le infezioni ed effettuare la profilassi delle trombosi. Il trapianto di midollo osseo è indicato molto raramente. L'eritropoietina ricombinante, da sola o in associazione con l'idrossiurea, può essere utile per ridurre le richieste di trasfusione, per migliorare la qualità della vita e diminuire le masse emopoietiche ectopiche extramidollari. *Autori: Dott. D. Bachir e Prof. F. Galacteros (novembre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare delle emoglobinopatie

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio, CATANZARO
Dr. CONSARINO Caterina, Dr. GALATI Maria Concetta

Diagnosi molecolare delle emoglobinopatie

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI
Dr. PAGANO Leonilde, Dr. PROSSOMARITI Luciano

Diagnosi molecolare delle emoglobinopatie e delle talassemie (geni HBA1, HBA2, HBB)

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della talassemia e delle emoglobinopatie

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolari delle emoglobinopatie

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)
Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Associazioni

ABE - Associazione Bambino Emopatico Caltanissetta
ATDL - Associazione Talassemici Drepanocitici Lombardi

Emoglobinuria parossistica notturna

ORPHA447

MIM: 300818

L'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) è una malattia clonale acquisita delle cellule ematopoietiche, caratterizzata da anemia emolitica corpuscolare, insufficienza del midollo osseo e frequenti episodi trombotici. La malattia può insorgere a tutte le età, ma colpisce preferenzialmente i giovani adulti. La prevalenza è stimata in circa 1/500.000. I sintomi clinici sono variabili e comprendono l'anemia emolitica, la trombosi dei grossi vasi (che coinvolge le vene epatiche, addominali, cerebrali e della cute) e il deficit moderato-grave dell'emopo-

iesi, che può esitare in pancitopenia. I segni caratteristici sono il pallore, l'affaticamento e l'affanno durante le attività. L'emoglobinuria porta alla produzione, durante la notte e al primo mattino, di urine scure; i pazienti possono presentare insufficienza renale. Può essere presente ittero. In rapporto alle loro localizzazioni, le trombosi (che colpiscono il 40% dei pazienti) possono causare dolore addominale, ischemia intestinale, epatomegalia, ascite o cefalea. I pazienti possono presentare emorragia gengivale o epistassi. L'EPN è una malattia cronica con crisi emolitiche, che possono essere scatenate da fattori diversi, come le vaccinazioni, gli interventi chirurgici, alcuni antibiotici e le infezioni. L'insufficienza del midollo osseo può evidenziarsi all'inizio o essere una complicazione tardiva della malattia (20% dei casi). L'EPN è causata da mutazioni somatiche nel gene PIGA (Xp22.1), che codifica per una proteina che è coinvolta nella biosintesi del glicosilfosfatidilinositolo (GPI). La mutazione origina in una o in più cellule ematopoietiche e esita nella carenza (parziale o totale) delle proteine GPI ancorate alle membrane cellulari (le più importanti sono CD55 e CD59). La diagnosi si basa sulla dimostrazione, mediante citometria a flusso, di un difetto degli antigeni legati alle GFI nei globuli rossi e nei granulociti. L'analisi molecolare non è attendibile dato che le mutazioni causali sono disomogenee e non ricorrenti. La diagnosi differenziale si pone con tutte le altre forme di anemia (in particolare l'anemia emolitica autoimmune; si veda questo termine), la trombosi dell'arteria mesenterica, l'ostruzione della vena porta e la trombosi della vena renale. Il trattamento è essenzialmente sintomatico: trasfusioni, somministrazione di eritropoietina, glucocorticoidi e anticoagulanti. Nel giugno del 2007, l'eculizumab (un anticorpo monoclonale) ha ottenuto dalla Unione Europea la designazione di farmaco orfano per il trattamento della EPN; il farmaco riduce l'emolisi, la necessità di trasfusioni, l'affaticamento, l'insorgenza di trombi e il rischio di insufficienza renale. Tuttavia, solo il trapianto di midollo osseo è in grado di abolire il difetto ematopoietico. La prognosi dipende dalla frequenza e dalla gravità delle crisi emolitiche, dalle trombosi e dall'insufficienza midollare. La sopravvivenza media è di circa 10,3 anni. La morte può insorgere a causa delle trombosi, delle emorragie o delle infezioni secondarie all'insufficienza del midollo osseo. *Autore: Prof. G. Socié (dicembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Emosiderosi polmonare primitiva

ORPHA63874

MIM: 178550

L'emosiderosi polmonare primitiva è caratterizzata da emottisi, anemia da carenza di ferro e infiltrati polmonari transitori visibili all'esame radiografico. È più frequente tra i bambini. Sono stati descritti diversi casi familiari, ma la modalità di trasmissione non è ancora stata chiaramente definita. È causata da emorragie intrapolmonari ricorrenti (negli spazi alveolari e nel tessuto interstiziale) e probabilmente ha un'origine autoimmune. La prognosi può essere infausta, dal momento che la fibrosi polmonare può causare insufficienza respiratoria. La terapia con immunosoppressori può migliorare la prognosi. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Encefalite da zecche

ORPHA297

L'encefalite da zecche è dovuta a un arbovirus della famiglia dei flaviviridi (virus TBE, tick-borne encephalitis), trasmesso soprattutto attraverso la puntura della zecca *Ixodes ricinus*. Le zone endemiche (foci naturali) riguardano quasi tutti i Paesi Europei. Nei foci naturali meno dell'1% delle zecche porta il virus TBE. La sintomatologia è bifasica, con una prima fase pseudoinfluenzale e una seconda fase caratterizzata da meningite o, più raramente, meningoencefalite. La terapia è sin-

tomatica. La vaccinazione delle persone a rischio d'infezione e la somministrazione precoce di immunoglobuline preven- gono la malattia. La mortalità è dell'1-2%. Possono persistere per diversi mesi alcuni postumi, come la cefalea, la paralisi, le vertigini o i disturbi sensitivi. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Encefalite erpetica

ORPHA1930

MIM: 610551

L'encefalite erpetica è un'infezione cerebrale dovuta al virus *herpes simplex* tipo 1 (HSV-1). L'incidenza annuale varia tra 1/250.000 e 1/500.000. La malattia si presenta a ogni età, ma è più comune nei bambini con meno di 3 anni (prima-infezione) o negli adulti con più di 50 anni con un'infezione ricorrente. Si manifesta come un'encefalite necrosante acuta temporale, dopo un'infezione primitiva o ricorrente. L'esordio è rapido (meno di 48 ore) con febbre a 40 °C, cefalee, problemi comportamentali, di linguaggio e di memoria. Questi segni iniziali sono seguiti da uno stato confusionale e dal coma, che può associarsi a convulsioni o paralisi. Questa malattia, che colpisce solo una piccola parte delle persone infettate da HSV-1, forse dipende da una predisposizione genetica. Infatti, in alcuni pazienti sono state identificate mutazioni in quattro geni differenti implicati nell'immunità innata contro l'HSV-1 nel sistema nervoso centrale (geni che codificano per UNC-93B e per il recettore 3 Toll-like, ma anche geni che codificano per i fattori di trascrizione STAT-1 e per NEMO). Il trattamento di emergenza dovrebbe comprendere la somministrazione intravenosa di aciclovir non appena viene sospettata la diagnosi. Il decorso della malattia è grave con un tasso di mortalità del 20% e postumi gravi per i pazienti sopravvissuti. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2007)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Encefalite giapponese

ORPHA79139

L'encefalite giapponese è una malattia da arbovirus (malattia dovuta ad un virus trasmesso dall'artropodo). L'incidenza annuale della malattia è di 1/160.000 ma risulta essere venti volte maggiore nelle aree endemiche. È diffusa nelle zone rurali della Cina, della Corea e del Giappone, nelle regioni subtropicali dell'Asia e in alcune regioni dell'Oceania. I casi importati sono eccezionali. La malattia è causata da un flavivirus, diffuso dagli uccelli selvatici, passato ai maiali domestici e trasmesso agli umani principalmente da una zanzara della specie *Culex*. La malattia è sintomatica in un caso su 20 stimati su 1.000 infezioni e sono colpiti maggiormente i bambini e i giovani adulti. Dopo un periodo d'incubazione da 4 fino a 14 giorni, compaiono sintomi che variano da manifestazioni moderate associate a cefalee e a febbre a presentazioni più gravi con febbre alta accompagnata da una sindrome meningea (rigidità del collo, vomito), disorientamento e a volte tremori o coma. L'encefalite giapponese, quando è sintomatica, può lasciare postumi neurologici e comporta il decesso nel 25-30% dei casi. Non esistono trattamenti specifici, ma può essere eseguita una terapia sintomatica intensa. È consigliabile un vaccino ma la sua prescrizione deve essere adottata a seconda dei casi e dipende dai rischi di trasmissione in occasione di viaggi nelle zone endemiche (durata del soggiorno, stagione della trasmissione, zona rurale). *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Encefalomielite mialgica

Vedere: Sindrome da stanchezza cronica

Encefalomiopia mitocondriale - aminoacidopatia

ORPHA1933

MIM: 612073

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra un'encefalomiopia mitocondriale e un'aminoacidopatia. È stata osservata in due fratelli che presentavano ritardo dello sviluppo, segni neurologici, sordità, intolleranza all'esercizio fisico, acidosi lattica e tassi elevati di alcuni aminoacidi plasmatici. I mitocondri apparivano alterati sulla biopsia muscolare. La trasmissione è probabilmente legata al DNA mitocondriale materno. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Encefalomiopia necrosante infantile subacuta

Vedere: Sindrome di Leigh

Encefalomiopia neurogastrointestinale mitocondriale

Vedere: Sindrome da encefalopatia mioneurogastrointestinale mitocondriale

Encefalopatia - calcificazione dei gangli basali

Vedere: Sindrome di Aicardi-Goutières

Encefalopatia - calcificazione intracerebrale - degenerazione retinica

Vedere: Sindrome di Bonnemant-Meinecke-Reich

Encefalopatia con calcificazione intracranica e linfocitosi cronica del liquido cerebrospinale

Vedere: Sindrome di Aicardi-Goutières

Encefalopatia da deficit di GLUT1

ORPHA71277

MIM: 606777

La sindrome da deficit del trasportatore del glucosio tipo 1 (GLUT1) è caratterizzata da encefalopatia, che si manifesta con epilessia infantile refrattaria al trattamento, riduzione della crescita del cranio con microcefalia, ritardo psicomotorio, spasticità, atassia, disartria e altri sintomi neurologici parossistici che, spesso, compaiono dopo i pasti. La sintomatologia si manifesta tra 1 e 4 mesi di vita. Il decorso della gravidanza e il parto sono normali. La prevalenza non è nota. La diagnosi si basa sul quadro clinico e sull'analisi biochimica del liquido cerebrospinale (LCS). Nella maggior parte dei casi, la malattia si associa a una mutazione de novo nel gene SLC1A1. Il deficit di GLUT1 si trasmette come carattere autosomico dominante e, in alcuni casi, i genitori affetti presentano un quadro clinico lieve. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'encefalopatia da deficit di GLUT1 (gene SLC2A1)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA

Dr. CEREDA Cristina, Dr. DAVIN Annalisa

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Encefalopatia da deficit di prosaposina ORPHA139406

MIM: 611721

L'encefalopatia da deficit di prosaposina è una malattia da accumulo lisosomiale che fa parte del gruppo delle sfingolipidosi. Dal punto di vista clinico, si tratta di una malattia neuroviscerale che si presenta subito dopo la nascita con un decorso fatale progressivo e rapido (morte dopo 1 o 4 mesi nei casi noti). I segni e i sintomi neurologici comprendono l'ipotonia, gli scatti mioclonici generalizzati, i movimenti oculari anomali e la distonia. È stato osservato che gli scatti di grande male e le convulsioni sono scatenati da stimoli tattili. I pazienti sviluppano anche epatosplenomegalia. Il decesso di solito avviene per insufficienza respiratoria seguita da ripetute infezioni polmonari. La trasmissione è autosomica recessiva. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene PSAP (10p21), responsabili dell'assenza o del malfunzionamento della proteina prosaposina. La prosaposina è il precursore comune delle proteine implicate nella degradazione lisosomiale in vivo di diversi sfingolipidi e svolge funzioni importanti e ancora poco note. In condizioni normali, la proteolisi della prosaposina produce quattro proteine attivatrici degli sfingolipidi, note come saposine (o Sap) A, B, C e D. Il deficit isolato di ciascuno di questi fattori è responsabile delle varianti genetiche rare della malattia di Krabbe (Sap A), della leucodistrofia metacromatica (Sap B), della malattia di Gaucher (Sap C) e della malattia di Farber (Sap D; si vedano questi termini). Il deficit di prosaposina è il deficit combinato di questi quattro fattori. La diagnosi finale si basa sull'identificazione delle mutazioni del gene PSAP, anche se le analisi degli sfingolipidi nel sedimento urinario (che rivelano un accumulo di globotriaosilceramidi [Gb3], solfatidi e altri sfingolipidi) costituisce un buon test di orientamento. Le biopsie del fegato e del midollo osseo rivelano la presenza di macrofagi simili a quelli della malattia di Gaucher. La diagnosi prenatale è possibile mediante l'analisi delle mutazioni sui villi coriali (non coltivati o in coltura) o sulle cellule del liquido amniotico. Non è disponibile una terapia specifica. L'encefalopatia da deficit di prosaposina è una malattia metabolica molto grave e ha una prognosi sfavorevole. *Autore: Dott. M.T. Vanier (dicembre 2009)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Encefalopatia da deficit di solfito ossidasi

ORPHA833

MIM: 252150

L'encefalopatia da deficit di solfito ossidasi è un difetto congenito del metabolismo degli aminoacidi contenenti lo zolfo. È

stata descritta in circa 50 pazienti. I segni clinici di solito sono presenti alla nascita e comprendono le alterazioni del tono muscolare, il ritardo psicomotorio e le crisi toniche-cloniche resistenti al trattamento. La risonanza magnetica cerebrale mostra atrofia cerebrale e altre lesioni correlate all'ischemia ipossica. Il ritardo psicomotorio è progressivo. Inoltre, la dislocazione bilaterale del cristallino è un segno caratteristico della malattia e di solito è presente dopo il periodo neonatale. È stata descritta anche microcefalia. La malattia è trasmessa come carattere autosomico recessivo. Il deficit di solfito ossidasi ha due possibili cause: le mutazioni del gene della solfito ossidasi (SUOX) che comportano un deficit isolato di solfito ossidasi (ISOD) e le mutazioni dei geni che codificano per le proteine implicate nella biosintesi del cofattore del molibdeno (MOCS1, MOCS2 e GEPH). Il deficit del cofattore del molibdeno è responsabile di un fenotipo clinico identico a quello legato all'ISOD, ma è dovuto al deficit combinato di solfito ossidasi, xantina deidrogenasi e aldeide ossidasi. Il deficit di solfito ossidasi può essere diagnosticato dopo il riscontro di un test positivo al solfito (sulle urine fresche) e il rilievo di bassi livelli di omocisteina e cisteina nel plasma e livelli elevati di tiosolfato e S-sulfocisteina nelle urine. Nel deficit del cofattore del molibdeno, i livelli di xantina e ipoxantina nelle urine sono elevati e i livelli sierici dell'acido urico sono di solito bassi. Queste concentrazioni sono normali in caso di ISOD. La diagnosi viene confermata dall'assenza di attività della solfito ossidasi nei fibroblasti cutanei e dall'individuazione della mutazione molecolare correlata alla malattia. Il deficit del cofattore del molibdeno viene confermato dalla misurazione dell'attività della xantina ossidasi e dallo studio del cofattore del molibdeno nei fibroblasti in coltura. La diagnosi prenatale del deficit di solfito ossidasi viene eseguita con la misurazione dell'attività enzimatica sui villi coriali o dei livelli della S-sulfocisteina nel liquido amniotico oppure con l'analisi del DNA. Non è disponibile una terapia specifica. La prognosi è poco buona: molti pazienti che presentano la malattia nel periodo neonatale muoiono nella prima infanzia o nell'infanzia; quelli che sopravvivono sviluppano un deficit cognitivo grave. Sono però state descritte anche forme a esordio tardivo, che presentano un fenotipo clinico meno grave (ipotonia e lussazione del cristallino), che migliorano con un apporto limitato di proteine. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di solfito ossidasi
 IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica del deficit di solfito ossidasi
 IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica del deficit di solfito ossidasi
 Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
 Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica del deficit di solfito ossidasi
 Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
 Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Encefalopatia da glicina

Vedere: Iperglicinemia isolata non chetotica

Encefalopatia da idrossichinureninuria ORPHA79155

MIM: 236800

Questa malattia è caratterizzata dall'escrezione nelle urine di elevate quantità di chinurenina, 3-idrossichinurenina e acido xanturenico. È stata descritta in meno di 30 pazienti, che presentano ritardo psicomotorio ed encefalopatia non progressiva, associati a ipertonìa muscolare, cefalea e stereotipie. Questa malattia si trasmette come carattere autosomico recessivo ed è dovuta ad un'anomalia della chinureninasi, un'enzima che interviene nel catabolismo del triptofano. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Encefalopatia di Wernicke ORPHA97354

MIM: 277730

L'encefalopatia di Wernicke è una sindrome neuropsichiatrica acuta caratterizzata da nistagmo, oftalmoplegia, alterazioni mentali, andatura scoordinata e atassia del tronco. La prevalenza stimata varia tra 0,1 e 2,8% e pertanto la malattia non è rara. Il rapporto maschi/femmine è 1,7:1. Può essere presente uno stato stuporoso, ipertensione, tachicardia, ipotermia, disturbi bilaterali della visione, papilledema, convulsioni, perdita dell'udito, allucinazioni e disturbi del comportamento. Negli stadi più avanzati sono presenti ipertermia, aumento del tono muscolare, paresi spastiche, discinesia coreica, coma. L'encefalopatia di Wernicke si associa di solito o è seguita dalla sindrome di Korsakoff/demenza di Korsakoff (un continuum dell'encefalopatia di Wernicke caratterizzato da gravi difetti della memoria, atassia, apatia, disorientamento, confabulazioni, allucinazioni, paralisi dei muscoli che controllano l'occhio e coma). La malattia è dovuta a un difetto di vitamina B1 e interessa soprattutto gli adulti con una storia di abuso di alcol o i pazienti con AIDS. Fattori genetici di suscettibilità potrebbero avere un ruolo nella patogenesi della malattia. L'encefalopatia di Wernicke può rispondere alla terapia con vitamina B1, a differenza della demenza di Korsakoff. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Encefalopatia epilettica infantile precoce ORPHA1934

MIM: 612164

L'encefalopatia epilettica infantile precoce (EIEE) o sindrome di Ohtahara è la forma più precoce di encefalopatia correlata all'età, che comprende anche la sindrome di West e la sindrome di Lennox-Gastaut. Questa rara sindrome è caratterizzata da esordio molto precoce, nei primi mesi di vita, con frequenti spasmi tonici e un quadro di "suppression-burst" all'elettroencefalogramma. Possono manifestarsi crisi motorie parziali. L'imaging cerebrale di solito evidenzia anomalie strutturali,

nella maggior parte dei casi. In alcuni pazienti coesistono malattie metaboliche. Il decorso della malattia è grave, con morte prematura o marcato ritardo psicomotorio e crisi intrattabili che evolvono spesso nella sindrome di West. I farmaci antiepilettici rappresentano il trattamento di elezione. La EIEE esemplifica, insieme all'encefalopatia mioclonica precoce o neonatale, le "encefalopatie epilettiche con quadro di suppression-burst" o le "gravi epilessie neonatali con quadro di suppression-burst". *Autore: Dott. R. Nabbut (luglio 2004)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Encefalopatia epilettica infantile precoce con appiattimento elettrico cerebrale

Vedere: Encefalopatia epilettica infantile precoce

Encefalopatia etilmalonica

ORPHA51188

MIM: 602473

L'encefalopatia etilmalonica (EE) è caratterizzata da un aumento di escrezione dell'acido etilmalonico (EMA) con petecchie ricorrenti, acrocianosi ortostatica e diarrea cronica, associata a ritardo dello sviluppo neurologico, regressione psicomotoria, ipotonia e anomalie alla risonanza magnetica cerebrale. Sono stati descritti finora meno di 40 casi. La malattia è presente alla nascita o nei primissimi mesi di vita. Si associa a tetraplegia spastica. Oltre all'aumento dell'escrezione di EMA, possono essere presenti nelle urine modeste o elevate quantità di acido metilsuccinico e di C4-C6-aciglicina (isobutiril-, isovaleril-, 2-metilbutiril-, esanoilglicina). Nel sangue risultano elevati i livelli di C4-C6-carnitine (butiril-, isobutiril-, isovaleril- e esanoilcarnitina). La malattia viene trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta a mutazioni del gene ETHE1 (cromosoma 19q13). La diagnosi si basa sul quadro clinico, sulle analisi biochimiche e, più recentemente, sullo studio del genotipo. Dato che sono state identificate numerose mutazioni correlate alla malattia, l'analisi molecolare deve prevedere il sequenziamento dei 7 esoni del gene ETHE1. La diagnosi di EE da mutazione di ETHE1 è evidente se nel paziente è presente omozigosi o eterozigosi composta (confermata dall'analisi molecolare dei genitori). In alcuni pazienti affetti da EE, le analisi del sangue e delle urine possono fornire risultati simili a quelli ottenuti nel deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi (MADD o aciduria glutarica tipo 2; si veda questo termine). In altri casi, i risultati sono analoghi a quelli presenti nel deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta (SCADD; si veda questo termine), malattia nella quale è evidente un aumento dei livelli di EMA nelle urine, in presenza o in assenza di una elevazione dei livelli di butirilcarnitina nel sangue. Quanto meno nei casi gravi, sono caratteristiche dell'EE le petecchie ricorrenti, l'acrocianosi ortostatica e la diarrea cronica. Tuttavia, sarà necessario identificare più casi, prima di potere stabilire l'esistenza di forme meno gravi di EE con segni clinici analoghi alla MADD e alla SCADD. Queste malattie devono pertanto essere considerate nella diagnosi differenziale dell'EE. In assenza di mutazioni nel gene ETHE1, l'analisi molecolare deve prevedere il sequenziamento del gene SCAD (mutazioni responsabili di SCADD) e, successivamente, dei due geni di trasferimento degli elettroni della flavoproteina (ETFA e ETFB) e del gene ETFDH (mutazioni responsabili di MADD). La diagnosi prenatale dell'EE è possibile nel caso in cui siano state identificate mutazioni su entrambi i cromosomi. I pazienti affetti da EE sono stati trattati con risultati più o meno soddisfacenti con L-carnitina, riboflavina e/o coenzima Q10 e con altre terapie vitaminiche in grado di migliorare il metabolismo energetico e alleviare lo stress ossidativo. Quando sarà identificata la funzione della proteina che codifica per il gene ETHE1, sarà possibile sviluppare un trattamento più adeguato. La prognosi non è generalmente buona: nonostante l'esistenza di casi cronici meno gravi, molti pazienti muoiono prima dei 10 anni. *Autore: Prof. N. Gregersen (luglio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'encefalopatia etilmalonica
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dell'encefalopatia etilmalonica
Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo

Diagnosi biochimica dell'encefalopatia etilmalonica
Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'encefalopatia etilmalonica (spot per acilcarnitine, acidi organici urinari, dosaggio acido lattico)
Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Encefalopatia mioclonica precoce

ORPHA1935

MIM: 609304

L'encefalopatia mioclonica precoce (EME) è caratterizzata clinicamente dall'insorgenza di mioclonie frammentarie, che si manifestano nel primo mese di vita, spesso in associazione a convulsioni focali erratiche e a un tracciato EEG con scariche soppressive. La prevalenza dell'EME non è nota, ma al momento sono stati descritti circa 30 casi. Di solito l'esordio avviene nel primo mese di vita, addirittura poche ore dopo la nascita e le madri spesso riferiscono che i movimenti post-natali sono dello stesso tipo di quelli avvertiti al termine della gravidanza. Possono anche presentarsi, di solito verso i 3-4 mesi, altri tipi di convulsione, in particolare crisi parziali, mioclonie massive e spasmi tonici. Le anomalie neurologiche sono costanti: grave ritardo nello sviluppo psicomotorio, ipotonia grave, alterazioni dello stato di vigilanza, a volte associati a uno stato vegetativo. In alcuni casi si possono osservare segni di neuropatia periferica. Anche se l'eziologia non è nota, quadri clinici analoghi si possono osservare nell'iperglicemia non chetotica, nelle forme dipendenti dalla piridossina e dal piridossale-fosfato, nel deficit congenito del trasportatore del glutammato mitocondriale. Di conseguenza, si ritiene che questa condizione sia secondaria a un eccesso di rilascio del glutammato a livello delle sinapsi, alla fine della gravidanza. Esiste un rischio significativo di ricorrenza familiare, dato che, nella maggior parte dei casi, la malattia sembra trasmettersi come carattere autosomico recessivo. Non è disponibile un trattamento efficace. La prognosi non è buona: i bambini colpiti da questa malattia sopravvivono in uno stato vegetativo persistente, oppure muoiono nel primo o nel secondo anno di vita. *Autore: Prof. O. Dulac (ottobre 2006)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Encefalopatia mioclonica precoce con appiattimento elettrico cerebrale

Vedere: Encefalopatia mioclonica precoce

Encefalopatia necrotizzante acuta, autosomica dominante

ORPHA88619

MIM: 608033

L'encefalopatia necrotizzante acuta familiare o ADANE è una malattia neurologica potenzialmente fatale, caratterizzata da lesioni neuropatologiche che interessano in particolare il tronco cerebrale, il talamo e il putamene. È stata descritta in 11 soggetti appartenenti ad una stessa famiglia. L'esordio avviene nella prima infanzia, pochi giorni dopo una malattia febbrile. La sintomatologia comprende il vomito, le crisi epilettiche, la spasticità, la regressione del linguaggio, la rigidità e la postura anomala della testa. In alcuni pazienti persistono, dopo la fase acuta, gli esiti del deficit neurologico (debolezza muscolare, difficoltà di linguaggio, deficit cognitivo e disturbi comportamentali). La malattia è cronica in un caso ogni due. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante a penetranza incompleta. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Encefalopatia progressiva - atrofia ottica

Vedere: Sindrome PEHO

Encefalopatia sensibile alla tiamina

ORPHA199348

MIM: 606152

L'encefalopatia sensibile alla tiamina è un'encefalopatia simile alla forma di Wernicke (si veda questo termine) caratterizzata da convulsioni che rispondono alla tiamina ad alte dosi. Sono stati descritti 2 casi. È caratterizzata da epilessia, nistagmo, oftalmoplegia e atassia. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene SLC19A3, che codifica per un trasportatore della tiamina. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2009)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Encefalopatia spongiforme subacuta, tipo Gerstmann-Straussler

Vedere: Sindrome di Gerstmann-Straussler-Scheinker

Encondromatosi

ORPHA296

MIM: 166000

L'encondromatosi (o malattia di Ollier, secondo la terminologia OMS) è caratterizzata dalla presenza di encondromi multipli a distribuzione asimmetrica. Gli encondromi sono tumori cartilaginei, intraossei, comuni, di solito benigni, che si sviluppano vicino alla cartilagine di accrescimento. La prevalenza stimata è di 1/100.000. Di solito, i sintomi clinici insorgono nella prima decade di vita. Le lesioni cartilaginee possono essere molto variabili (per grandezza, numero, localizzazione, evoluzione degli encondromi, età di insorgenza e di diagnosi, necessità di trattamento chirurgico). I problemi clinici causati dagli encondromi sono le deformità scheletriche, la discrepanza tra la lunghezza degli arti e la statura e il rischio potenziale di trasformazione maligna in condrosarcoma. La condizione nella quale l'encondromatosi multipla si associa agli emangiomi dei tessuti molli è nota come sindrome di Maffucci. Sia la malattia di Ollier che la sindrome di Maffucci sono state osservate solo in casi isolati e non familiari. Non è ancora noto se la malattia sia causata dalla mutazione in un singolo gene o dalla combinazione di mutazioni (germinale e/o somatica). La diagnosi si basa sulla valutazione clinica e radiologica. L'esame istologico ha una importanza limitata ed è soprattutto utilizzato quando si sospetta una lesione maligna. Non è disponibile una terapia medica per l'encondromatosi. Il trattamento chirurgico viene

consigliato quando insorgono complicanze (fratture patologiche, difetti di crescita, trasformazione maligna). È difficile stabilire la prognosi. Di solito, le forme a insorgenza precoce sono quelle più gravi. Gli encondromi della malattia di Ollier sono a rischio di trasformazione maligna in condrosarcomi. *Autori: Dott. C. Silve e Dott. H. Jüppner (settembre 2006)*.

Associazioni

ACAR - Associazione Conto alla Rovescia per la Diffusione e la Ricerca sulle Malattie Esotosanti

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Enfisema lobare congenito

ORPHA1928

MIM: 130710

L'enfisema lobare congenito è una malformazione del polmone a eziologia sconosciuta. La caratteristica sovradistensione del lobo affetto comprime e sposta il parenchima polmonare adiacente normale e il mediastino. Nella maggior parte dei casi, i sintomi esordiscono nel periodo neonatale o nella prima infanzia. Dal punto di vista clinico, i bambini manifestano segni di insufficienza respiratoria, secondaria alle infezioni della porzione inferiore delle vie respiratorie, che aggravano l'intrappolamento dell'aria e determinano la comparsa dei sintomi clinici. Solo di rado l'enfisema lobare congenito viene diagnosticato nei pazienti adulti rimasti asintomatici durante l'infanzia. È importante conoscere questa malattia perché, nella maggior parte dei casi, una semplice radiografia toracica e il rilievo dei segni clinici sono sufficienti a formulare la diagnosi. È stato suggerito che l'ipoplasia delle cartilagini bronchiali sia responsabile dei rari casi di ricorrenza familiare, a eredità autosomica dominante. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Enteropatia a "ciuffi"

Vedere: Displasia epiteliale intestinale

Enteropatia autoimmune, tipo 1

Vedere: Immunodisregolazione - poliendocrinopatia - enteropatia legata all'X

EOFAD

Vedere: Malattia di Alzheimer, autosomica dominante, a esordio precoce

Epatite autoimmune

Vedere: Epatite cronica autoimmune

Epatite cronica autoimmune

ORPHA2137

L'epatite autoimmune è una malattia infiammatoria cronica di origine sconosciuta, che si associa quasi sempre ad autoanticorpi. La sua prevalenza è stimata tra 0,5 e 1/100.000. È più frequente nelle femmine rispetto ai maschi. È caratterizzata da un aumento cronico e fluttuante delle transaminasi nel siero e il 10-15% dei casi sviluppa un'epatite fulminante. Sono state riconosciute due forme principali. Il tipo 1 è caratterizzato dalla presenza di anticorpi anti-actina e anti-SLA (antigene epatico solubile); si può presentare a tutte le età ed è più comune negli adulti. Il tipo 2 è caratterizzato dalla presenza di anticorpi anti-LKM (microsoma renale-epatico) e si presenta quasi esclusivamente nei bambini e solo raramente dopo la pubertà. Il 10-15% dei casi di cirrosi biliare primitiva e di colangite sclerosante primitiva (si vedano questi termini) si associa all'epatite autoimmune. Probabilmente sono im-

plicati nell'eziologia della malattia fattori scatenanti (virus, farmaci) e una suscettibilità genetica (l'HLA DR3 si associa spesso all'epatite grave e l'HLA DR4 a una malattia meno grave). La diagnosi si pone per esclusione e si basa sulla presenza di quattro fattori: 1) aumento cronico, ma moderato, delle transaminasi, in assenza di una causa nota (farmaci, tossine, malattie virali, in particolare epatite B e C) o di una malattia metabolica ereditaria, come il deficit di antitripsina, la malattia di Wilson o l'emocromatosi (si vedano questi termini); 2) aumento delle gammaglobuline che sono 1,2 volte più elevate rispetto alla soglia limite della norma (90% dei casi); 3) presenza di autoanticorpi, individuabili nella maggior parte dei pazienti con l'immunofluorescenza, anche se nel 10% dei casi sono individuabili solo con l'ELISA o il Western blot; 4) biopsia epatica, che rivela lesioni attorno allo spazio portale, che causano un'epatite da interfaccia correlata a necrosi tipo 'piecemeal'. Il trattamento si basa sulla somministrazione di prednisolone, da solo o in associazione con farmaci antireumatici (DMARD), che possono modificare il decorso della malattia, l'azatioprina o il micofenolato mofetil. Di solito è necessario un trattamento protratto per evitare le recidive. L'epatite tipo 2 è di solito più grave e risponde meno bene alla terapia corticosteroidica e immunosoppressiva, rispetto all'epatite tipo 1. In concomitanza con i primi esami e durante il follow-up, dovrebbe essere effettuata una risonanza magnetica dei dotti epatici in tutti i pazienti, in considerazione del rischio di contrarre una colangite sclerosante primitiva. Quando la diagnosi di epatite autoimmune viene posta in ritardo, può subentrare una cirrosi o la malattia può evolvere in un'epatite grave, che possono provocare il decesso. Nei pazienti che si trovano negli stadi avanzati della malattia, il trapianto del fegato rappresenta l'unica opzione di trattamento a breve o lungo termine. *Autore: Prof. R. Poupon (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Epatoblastoma

ORPHA449

L'epatoblastoma (HB) è un tumore raro, anche se è la neoplasia epatica primitiva maligna più comune durante l'infanzia. Rappresenta circa l'1% di tutti i tumori dell'infanzia, con un'incidenza annuale di 1,5 casi per milione di bambini di età inferiore a 15 anni. L'esordio dell'HB avviene in un'età media di 18-24 mesi. I livelli sierici di alfa-fetoproteina sono spesso aumentati. I sintomi principali sono: massa epatica palpabile e dolore addominale. I sintomi sistemici sono rari. L'HB può associarsi alla sindrome di Beckwith-Wiedemann e alla poliposi adenomatosa familiare. Il trattamento dell'HB si basa sulla chemioterapia con cisplatino associata alla chirurgia. In Europa, l'HB è di solito trattato con chemioterapia preoperatoria, seguita dalla resezione del tumore e da un breve ciclo di chemioterapia postoperatoria; negli Stati Uniti viene consigliato l'intervento chirurgico seguito dalla chemioterapia adiuvante. *Autori: Dott. P. Czuderna e Dott. G. Perilongo (luglio 2004)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Ependimoma

ORPHA301

MIM: 131445

Gli ependimomi rappresentano il 10% dei tumori del sistema nervoso centrale dei bambini e originano dagli spazi ventricolari o dalle cellule ependimali residue intraparenchimali. La più comune sede di origine nei bambini è quella infratentoriale. I sintomi dipendono dalla sede e variano dall'ipertensione endocranica per i tumori che originano nella fossa posteriore, alle variazioni del comportamento e ai segni piramidali per i tumori supratentoriali, alle disestesie per quelli spinali. L'eziologia non è nota. Molti aspetti sono ancora dibattuti: i volumi

ottimali, le dosi e le tecniche di radioterapia, l'utilità della chemioterapia, l'impatto prognostico della stadiazione, dell'età del paziente, della sede del tumore. Fattori prognostici legati alla situazione genetica e molecolare sono in corso di valutazione. La chirurgia è lo strumento di trattamento principale per l'ependimoma, ma può essere difficile l'asportazione completa del tumore, specialmente quando la sede di origine è infratentoriale. La chirurgia deve essere modulata in relazione alle condizioni neurologiche del paziente, in uno o più interventi, per diminuire la morbilità chirurgica e aumentare la possibilità di trattamenti successivi. I regimi chemioterapici finora adottati non sono in grado di guarire l'ependimoma, ma i farmaci possono giovare nell'affrontare un nuovo intervento riducendo il volume o l'infiltrazione del tumore residuo. Per quello che riguarda la radioterapia, la cui efficacia nel controllo dell'ependimoma è certa, nuove tecniche di trattamento, come la radioterapia conformazionale, possono permettere di utilizzare alte dosi focalizzate su piccoli volumi, migliorando così l'efficacia terapeutica. *Autore: Dott. M. Massimino (febbraio 2004)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Epidermodisplasia verruciforme

ORPHA302

MIM: 226400

L'epidermodisplasia verruciforme (EV) è una genodermatosi ereditaria rara, caratterizzata da un'infezione cronica da papillomavirus umano (HPV), che causa lesioni cutanee polimorfe, e da un elevato rischio di sviluppare un tumore cutaneo diverso dal melanoma. La prevalenza esatta dell'EV non è nota; sono stati descritti più di 200 casi. La malattia di solito si presenta nel periodo neonatale (7,5% dei casi), durante l'infanzia (61,5% dei casi) o alla pubertà (22% dei casi), con la comparsa progressiva di papule verrucose piane iperpigmentate o ipopigmentate, placche irregolari di colore marrone-rossastro, lesioni seborroiche cheratosiche e macule simili a quelle della pitiriasi versicolor sul tronco, sul collo, sul viso, sul dorso delle mani e dei piedi (la cute esposta al sole). Le lesioni cutanee possono essere causate dai diversi sottotipi dell'HPV (HPV5 e HPV8 sono stati descritti nell'80% dei casi). Il 30-60% dei pazienti sviluppa carcinomi cutanei diversi dal melanoma, in particolare carcinomi a cellule squamose (CCS), durante la quarta o quinta decade di vita, soprattutto nelle aree esposte al sole. I pazienti con carnagione scura hanno un rischio inferiore di sviluppare un cancro cutaneo. I CCS sono, nella maggior parte dei casi, localizzati; le metastasi sono rare. L'EV può essere dovuta alle mutazioni con perdita di funzione di due geni contigui EVER1/TMC6 o EVER2/TMC8 (17q25.3), che codificano per le proteine di membrana che formano un complesso con il trasportatore proteico dello zinco ZnT-1 nella membrana del reticolo endoplasmatico dei cheratinociti. Le mutazioni di questi geni causano suscettibilità alle infezioni da sottotipi specifici di HPV appartenenti al genere beta, tra cui HPV5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 47 e 49, che sono ubiquitari e innocui per i soggetti non affetti. In molti casi, la trasmissione è autosomica recessiva. Tuttavia, sono state descritte anche la trasmissione legata all'X e quella autosomica dominante. La diagnosi si basa sul quadro clinico e istologico. La biopsia cutanea mostra lesioni simili alle verruche piane, leggermente ipercheratosiche, ipergranulosi e acantosi dell'epidermide. I cheratinociti degli strati epidermici superficiali si allargano e presentano una vacuolizzazione perinucleare con un caratteristico colore blu-grigio pallido. Gli HPV possono essere identificati nei cheratinociti usando l'ibridazione in situ o l'immunoistochimica, con anticorpi diretti contro l'HPV. Le diagnosi differenziali si pongono con il carcinoma a cellule squamose, l'acrocheratosi verruciforme (si vedano questi termini), la tinea versicolor e la verrucosi generalizzata da causa diversa. Inoltre, è stata descritta una sindrome acquisita, l'epidermodisplasia verruciforme-simile, nei pazienti con immunodeficienza cellulo-mediata, in particolare nei malati di

HIV. Sebbene non esista al momento una terapia risolutiva per l'EV, sono stati descritti trattamenti a base di crioterapia, l'uso topico di imiquimod e 5-fluorouracil, i retinoidi per via sistemica, l'interferone alfa e la terapia fotodinamica con acido aminolevulinico. L'escissione chirurgica è il trattamento di scelta per il CCS. Le misure preventive, in particolare evitare l'esposizione al sole e la fotoprotezione, sono fondamentali per una presa in carico adeguata. La prognosi è favorevole in quanto i tumori cutanei hanno un'evoluzione lenta e le metastasi sono rare. *Autore: Dott. G. Zambruno (febbraio 2010).

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Epidermodisplasia verruciforme di Lutz-Lewandowsky

Vedere: Epidermodisplasia verruciforme

Epidermolisi bollosa semplice, tipo Weber-Cockayne

ORPHA79400

MIM: 131800

Vedere: Epidermolisi bollosa epidermolitica

Epidermolisi bollosa dermolitica

Vedere: Epidermolisi bollosa distrofica

Epidermolisi bollosa distrofica

ORPHA303

MIM: 131705

Le epidermolisi bollose sono un gruppo di malattie bollose nelle quali le bolle e le erosioni si formano sia spontaneamente sia a seguito di lievi traumi. Esistono numerose forme di epidermolisi bollosa congenita ed ereditaria, ma anche forme acquisite, clinicamente simili alle prime, che si manifestano in età adulta. Sono state osservate circa venti forme di epidermolisi bollosa congenita ed ereditaria che sono state classificate in tre gruppi, a seconda dello strato nel quale si verifica il distacco nella zona di congiunzione dermo-epidermica: le forme intraepidermiche (semplici e non cicatriziali), giunzionali (distacco a livello della pars lucida) e le dermolitiche o distrofiche (distacco sotto la lamina basale). Forme distrofiche: l'epidermolisi bollosa distrofica recessiva di Hallopeau-Siemens presenta, al momento della nascita, lesioni cutaneo-mucose diffuse, la cui cicatrizzazione comporta sinechie, retrazioni cutanee, talvolta, tendinee; si osservano anomalie statura-ponderali e, nell'adulto, deformazione a muffola delle mani e dei piedi, stenosi esofagee e anali e patologia oculare; il gene-malattia è quello del collagene VII, localizzato sul cromosoma 3; è possibile effettuare la diagnosi prenatale. L'epidermolisi bollosa distrofica di Cockayne-Touraine, a trasmissione autosomica dominante, è caratterizzata, al momento della nascita, dalla presenza, soprattutto sugli arti, di lesioni cutaneo-mucose, di estensione variabile, che esitano in cicatrici atrofiche a grani di mili; queste lesioni tendono a migliorare spontaneamente nella seconda decade di vita; la prognosi è buona; l'alterazione molecolare riguarda il collagene VII. L'epidermolisi bollosa distrofica di Pasini, a trasmissione autosomica dominante, è caratterizzata da piccole papule bianche, localizzate soprattutto sul tronco e sulle spalle, causate dalla cicatrizzazione anomala delle lesioni bollose. *Autore: Dott. C. Blanchet-Bardon (aprile 2002)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'epidermolisi bollosa distrofica (gene COL7A1)

Istituto Dermatopatico dell'Immacolata - IRCCS, ROMA
Dr. CASTIGLIA Daniele, Dr. D'ALESSIO Marina, Dr. ZAMBRUNO Giovanna

Diagnosi molecolare dell'epidermolisi bollosa distrofica (gene COL7A1)

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA
Pr. BARLATI Sergio, Pr. COLOMBI Marina, Dr. MARCHINA
Eleonora

Associazioni

DEBRA ITALIA - Associazione per la Ricerca sull'Epidermolisi Bollosa Distrofica - ONLUS

Epidermolisi bollosa distrofica, autosomica dominante, tipo Cockayne-Touraine

ORPHA79407

MIM: 131750

Vedere: Epidermolisi bollosa distrofica

Epidermolisi bollosa distrofica, autosomica dominante, tipo Pasini

ORPHA216989

MIM: 131750

Vedere: Epidermolisi bollosa distrofica

Epidermolisi bollosa distrofica, autosomica recessiva, tipo Hallopeau-Siemens

ORPHA79408

MIM: 226600

Vedere: Epidermolisi bollosa distrofica

Epidermolisi bollosa distrofica pretibiale

ORPHA79410

MIM: 131850

Vedere: Epidermolisi bollosa distrofica

Epidermolisi bollosa distrofica pruriginosa

ORPHA89843

MIM: 604129

Vedere: Epidermolisi bollosa distrofica

Epidermolisi bollosa epidermolitica

ORPHA304

Le epidermolisi bollose sono un gruppo di malattie bollose nelle quali le bolle e le erosioni si formano sia spontaneamente sia in seguito a lievi traumi. Esistono numerose forme di epidermolisi bollosa congenita ed ereditaria, così come forme acquisite, clinicamente simili alle prime, che si manifestano in età adulta. Sono state osservate circa venti forme di epidermolisi bollose congenite ed ereditarie e sono state classificate in tre gruppi, a seconda dello strato nel quale si forma il distacco nella zona di congiunzione dermo-epidermica: le forme intraepidermiche (semplici e non cicatriziali), giunzionali (distacco a livello della pars lucida) e dermolitiche o distrofiche (distacco sotto la lamina basale). Forme intraepidermiche: l'epidermolisi bollosa erpetiforme di Dowling-Meara, a trasmissione autosomica recessiva, è caratterizzata da un raggruppamento delle bolle in placche circinate a guarigione centrale, che ricordano la dermatite erpetiforme; le lesioni sono molto dolorose e si manifestano soprattutto nelle pieghe; le anomalie molecolari riguardano la cheratina V e XIV; è possibile effettuare la diagnosi prenatale. L'epidermolisi bollosa semplice di Weber-Cockayne, a trasmissione autosomica dominante, si manifesta a partire dall'infanzia o dall'adolescenza e colpisce solo il palmo delle mani e la pianta dei piedi durante le stagioni calde; le alterazioni molecolari riguardano la cheratina V e XIV. L'epidermolisi bollosa semplice di Ogna, a trasmissione autosomica dominante, è una forma molto rara che presenta bolle a carattere emorragico e formazione di lesioni ecchimotiche. L'epidermolisi bollosa semplice di Koebner, a trasmissione autosomica dominante o recessiva, è estremamente rara; la bolla si forma a livello del cheratinocita basale; le alterazioni molecolari riguardano la cheratina V e XIV. *Autore: Dott. C. Blanchet-Bardon (marzo 2002)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'epidermolisi bollosa epidermolitica (gene KRT5)

Istituto Dermatologico dell'Immacolata - IRCCS, ROMA
Dr. CASTIGLIA Daniele, Dr. D'ALESSIO Marina, Dr. ZAMBRUNO Giovanna

Diagnosi molecolare dell'epidermolisi bollosa intraepidermica

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Associazioni

DEBRA ITALIA - Associazione per la Ricerca sull'Epidermolisi Bollosa Distrofica - ONLUS

Epidermolisi bollosa giunzionale

ORPHA305

Le epidermolisi bollose sono un gruppo di malattie bollose nelle quali le bolle e le erosioni si formano sia spontaneamente sia in seguito a lievi traumi. Esistono numerose forme di epidermolisi bollosa congenita ed ereditaria, ma anche forme acquisite, clinicamente simili alle prime, che si manifestano in età adulta. Sono state osservate circa venti forme di epidermolisi bollosa congenita ed ereditaria e sono state classificate in tre gruppi, a seconda dello strato nel quale si forma il distacco nella zona di congiunzione dermo-epidermica: le forme intraepidermiche (semplici e non cicatriziali), giunzionali (distacco a livello della pars lucida) e dermolitiche o distrofiche (distacco sotto la lamina basale). Forme giunzionali: l'epidermolisi bollosa giunzionale letale di Herlitz, a trasmissione autosomica recessiva, è presente dalla nascita; è caratterizzata da estese zone con cute e mucose scollate, talvolta emorragiche, e dall'agenesia delle unghie; la cicatrizzazione delle lesioni non è spontanea e il soggetto muore nel corso dei primi 6 mesi di vita; è possibile effettuare la diagnosi prenatale. L'epidermolisi bollosa giunzionale non letale di Hinter-Wolff o GABEB, a trasmissione autosomica recessiva, presenta, al momento della nascita, lo stesso quadro clinico di quella di Herlitz, ma il bambino sopravvive e presenta anomalie staturale-ponderali e granulomi laringei che possono rendere necessaria la tracheotomia; è possibile effettuare la diagnosi prenatale. Le mutazioni identificate coinvolgono i geni della laminina-5, dell'integrina alfa6beta4, della BPAG2. *Autore: Dott. C. Blanchet-Bardon (aprile 2002)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'epidermolisi bollosa giunzionale (geni LAMB3, LAMC2, LAMA3, ITGB4 e ITGA6)

Istituto Dermatologico dell'Immacolata - IRCCS, ROMA
Dr. CASTIGLIA Daniele, Dr. D'ALESSIO Marina, Dr. ZAMBRUNO Giovanna

Associazioni

DEBRA ITALIA - Associazione per la Ricerca sull'Epidermolisi Bollosa Distrofica - ONLUS

Epidermolisi bollosa giunzionale - atresia pilorica

ORPHA79403

MIM: 226730

Vedere: Epidermolisi bollosa giunzionale

Epidermolisi bollosa giunzionale, tipo Herlitz

ORPHA79404

MIM: 226700

Vedere: Epidermolisi bollosa giunzionale

Epidermolisi bollosa giunzionale, tipo non-Herlitz

ORPHA89840

MIM: 226650

Vedere: Epidermolisi bollosa giunzionale

Epidermolisi bollosa semplice

Vedere: Epidermolisi bollosa epidermolitica

Epidermolisi bollosa semplice con pigmentazione a chiazze

ORPHA79397

MIM: 131960

Vedere: Epidermolisi bollosa epidermolitica

Epidermolisi bollosa semplice e distrofia muscolare dei cingoli

ORPHA257

MIM: 226670

L'epidermolisi bollosa semplice con distrofia muscolare (EBS-MD) è una malattia autosomica recessiva estremamente rara, che associa sintomi cutanei e muscolari. Attualmente sono stati descritti meno di 20 casi, in diversi contesti genetici. Recentemente è stato osservato che la plectina, una proteina associata ai filamenti intermedi, è mutata non solo nelle più comuni forme di EBS, ma anche nella EBS-MD. Nella epidermolisi bollosa semplice le lesioni bollose della cute, nei siti sottoposti a piccoli traumi, si notano sin dalla nascita, in associazione alla distrofia progressiva delle unghie e all'alopecia del cuoio capelluto. In seguito compare un lieve e lento indebolimento dei muscoli del capo e degli arti, che costringe il paziente all'uso della sedia a rotelle. Il fenotipo clinico si può complicare con una sindrome da miastenia congenita, con ptosi, limitazione dei movimenti oculari e disfonia. Il deficit di plectina può essere documentato nella cute e nei muscoli, con analisi che fanno uso di anticorpi specifici. La plectina si concentra nelle sedi sottoposte agli stress meccanici, come gli emidesmosomi cutanei, il sarcolemma e i dischi-Z dei muscoli scheletrici e i dischi intercalari del muscolo cardiaco. L'EBS-MD segrega con i marcatori della regione cromosomica 8q24.13-qter e sono state identificate diverse mutazioni nel gene che codifica per la plectina (PLEC1). La terapia con 3,4-diaminopiridina può essere utile nei pazienti con sintomi miastenici. *Autore: Prof. J.A. Urtizbera (dicembre 2003)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Epidermolisi bollosa semplice, tipo Dowling-Meara

ORPHA79396

MIM: 131760

Vedere: Epidermolisi bollosa epidermolitica

Epidermolisi bollosa semplice, tipo Köbner

ORPHA79399

MIM: 131900

Vedere: Epidermolisi bollosa epidermolitica

Epilessia benigna infantile familiare

Vedere: Convulsioni benigne infantili familiari

Epilessia benigna neonatale familiare

Vedere: Convulsioni benigne neonatali familiari

Epilessia centrotemporale

Vedere: Epilessia familiare benigna dell'infanzia con punte rolandiche

Epilessia con assenze del giovane

ORPHA1941

MIM: 607631

L'epilessia con assenze del giovane è una delle epilessie idiopatiche generalizzate, correlate all'età, che rappresentano circa il 10% di tutte le epilessie. L'esordio della malattia avviene di solito verso la pubertà, tra 10 e 17 anni, in soggetti giovani, normali all'esame neurologico. I segni clinici comprendono: eventi sporadici (non-picnolettici) di crisi di assenza, spesso associate a convulsioni generalizzate tonico-cloniche, soprattutto al risveglio. L'EEG interittale e itale mostra scariche generalizzate a punta e a onda, con normale attività di fondo. Fattori ereditari hanno un ruolo importante nell'eziologia della malattia. Il valproato di sodio è il farmaco antiepilettico di prima scelta, che controlla sia le assenze che le convulsioni tonico-cloniche. *Autori: Dott. G. Rudolf, Dott. M.P. Valenti e Prof. E. Hirsch (luglio 2004)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Epilessia con assenze dell'infanzia

ORPHA64280

MIM: 600131

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'epilessia con assenze dell'infanzia (gene GABRG2)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Epilessia con crisi miocloniche-astatiche

ORPHA1942

L'epilessia con crisi miocloniche-astatiche è una forma rara di epilessia ad esordio tra il secondo e il quinto anno di vita. La prevalenza non è nota. I maschi sono colpiti due volte più spesso rispetto alle femmine. Lo sviluppo psicomotorio è di solito normale prima della comparsa dell'epilessia. La malattia si manifesta inizialmente con crisi toniche-cloniche. In alcuni casi, possono verificarsi convulsioni multiple in un breve arco di tempo, eventualmente anche nello stesso giorno. L'elettroencefalogramma (EEG) mostra punte-onda generalizzate. Le crisi miocloniche-astatiche iniziano dopo diverse settimane. Queste crisi sono caratterizzate da improvvisa perdita del tono muscolare, associata a una proiezione in avanti o indietro del corpo, che può provocare, nel caso di una caduta, ferite al viso e alla testa. L'assenza di convulsioni è poco comune. La causa della sindrome non è nota. Tuttavia, è stata osservata una concentrazione familiare, anche se la modalità di trasmissione non è ancora certa. Non sono state individuate mutazioni nei geni correlati a patologie dei canali ionici, fatta eccezione per pochi casi. Sebbene l'epilessia con crisi miocloniche-astatiche e la sindrome di Lennox-Gastaut (si veda questo termine) siano spesso confuse, queste due forme di epilessia sono entità nosologicamente distinte. Dato che la qualità delle cure antiepilettiche è critica sin dall'esordio della malattia, è essenziale evitare di ritardare la terapia o di somministrare farmaci non appropriati. In un terzo dei pazienti, l'epilessia è refrattaria alle terapie e ciò provoca un peggioramento delle crisi e l'evoluzione verso lo stato mioclonico, con sonnolenza e movimenti erratici delle mani e della regione periorale, occasionalmente con crisi toniche, soprattutto durante il sonno. Nelle forme caratterizzate da evoluzione sfavorevole, la mioclonia scompare dopo diversi mesi. Le sequele consistono in difficoltà cognitive e gravi anomalie motorie, che possono causare disprassia, lentezza, disartria ed eventualmente anche crisi toniche durante il sonno. *Autore: Prof. O. Dulac (ottobre 2006)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Epilessia con crisi parziali migranti dei neuroni

ORPHA1943

Questa patologia è caratterizzata da un'encefalopatia progressiva che compare molto presto, con crisi miocloniche migranti e continue. Sono stati osservati 3 casi. Il miocloco focale continuo si presenta nei primi 3 mesi di vita. Sopravvengono successivamente crisi miocloniche bilaterali prolungate e crisi toniche-cloniche generalizzate. In seguito, si sviluppa encefalopatia progressiva con ipotonia e atassia. La TAC e la risonanza magnetica mostrano un'atrofia corticale. L'eziologia è sconosciuta. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Epilessia del lobo temporale, autosomica dominante

ORPHA101046

MIM: 600512

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'epilessia del lobo frontale con crisi notturne e dell'epilessia del lobo temporale (geni CHRNA2, CHRNA4, CHRNB2 e LGI1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Epilessia - demenza - amelogenesi imperfetta

Vedere: Sindrome amelo-cerebro-ipodrotica

Epilessia dipendente dalla piridossina

ORPHA3006

MIM: 266100

L'epilessia dipendente dalla piridossina è l'espressione di una malattia autosomica recessiva, caratterizzata da epilessia a esordio precoce, che non risponde a nessuna terapia anti-convulsivante, ad eccezione della piridossina (vitamina B6). L'incidenza stimata è di 1/500.000 nati vivi. La forma a esordio precoce è la più frequente, con crisi epilettiche che si manifestano nei primi giorni dopo la nascita (di solito nelle prime 24-48 ore); tuttavia in alcuni pazienti l'esordio si verifica più tardi, attorno ai 2 anni. Esiste una notevole variabilità nella tipologia delle convulsioni (convulsioni miocloniche, atoniche, parziali o generalizzate, spasmi infantili). Una caratteristica evocatrice è la comparsa di movimenti fetali anomali, che sono espressione di convulsioni intrauterine. Altri segni clinici sono il danno cognitivo variabile e le difficoltà di apprendimento, l'irritabilità, le anomalie del tono, lo strabismo. L'imaging cerebrale può mostrare dilatazione ventricolare, atrofia corticale, emorragia intracerebrale e/o anomalie della mielinizzazione. Sono stati anche descritti alcuni casi atipici, con risposta parziale o transitoria ai farmaci antiepilettici convenzionali. La diagnosi viene sospettata quando la somministrazione intravenosa di piridossina (50-100 mg) causa l'immediato arresto delle convulsioni. Un'ulteriore somministrazione orale di piridossina (15 mg/kg/die) dovrebbe consentire di sospendere definitivamente tutti i farmaci antiepilettici. La ricorrenza delle crisi epilettiche, dopo l'interruzione della piridossina, conferma la diagnosi; tuttavia questo test è di difficile esecuzione. Il difetto biochimico della PDS non è noto. Il trasporto di piridossina e il metabolismo dei pazienti sono normali. Sono state sospettate anomalie dell'acido glutammico decarbossilasi (GAD), un enzima piridossina-dipendente. Nel liquido cerebrospinale e nel cervello di alcuni pazienti sono stati identificati elevati livelli di acido glutammico (substrato dell'enzima) e bassi livelli di GABA (prodotto). Tuttavia sono state escluse anomalie dei geni GAD1 e GAD2. Altre ipotesi fisiopatologiche comprendono l'alterazione nel legame del piridossalofosfato al GAD o il

trasporto anomalo di piridossina nel cervello. In alcune famiglie, ma non in tutte, è stata dimostrata concatenazione tra il gene-malattia e un locus sul cromosoma 5q31; questo dato ha suggerito l'ipotesi di una eterogeneità genetica. *Autore: Dott. C. Sevin (febbraio 2004)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Epilessia familiare benigna dell'infanzia con punte rolandiche

ORPHA1945

MIM: 117100

L'epilessia familiare benigna dell'infanzia con punte rolandiche (centrotemporali) (BECRS) è la più frequente sindrome epilettica infantile. È caratterizzata da attacchi epilettici parziali, soprattutto durante il sonno o prima del risveglio, che interessano la bocca, la faccia e la parola, oppure da attacchi generalizzati. L'elettroencefalogramma è caratteristico e dirimente ai fini della diagnosi: è bifasico, ad alto voltaggio, con punte o onde appuntite, seguite da onde lente. Questo quadro viene definito "centrotemporale" o con "punte rolandiche" e scompare durante l'adolescenza. La BECRS è una malattia estremamente rara, nella quale possono non essere necessari i farmaci antiepilettici. La BECRS interessa il 13-23% dei pazienti epilettici in età infantile. L'incidenza è stimata intorno a 21/100.000 bambini con meno di 15 anni. È stata ipotizzata una trasmissione autosomica dominante, a bassa penetranza ed espressività ridotta in base all'età; il gene è noto ed è localizzato sul cromosoma 15q14. *Autore: Dott. J.M. Prats (luglio 2004)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Epilessia generalizzata con convulsioni febbrili plus

ORPHA36387

MIM: 604233

L'epilessia generalizzata con convulsioni febbrili (GEFS+, Generalized Epilepsy with Febrile Seizures plus context), è una rara malattia familiare eterogenea, descritta recentemente. La sua prevalenza non è stata ancora definita. I pazienti affetti da GEFS+ presentano convulsioni febbrili, che persistono occasionalmente oltre i 6 anni e/o convulsioni afebrili di natura diversa. Il decorso della malattia e la risposta al trattamento con farmaci antiepilettici evidenziano un'importante variabilità intrafamiliare: in alcuni pazienti, le convulsioni afebrili possono manifestarsi raramente oppure scomparire dopo alcuni anni di evoluzione della malattia, mentre in altri soggetti della stessa famiglia l'epilessia è grave ed è farmaco-resistente. La GEFS+ si trasmette con modalità autosomica dominante a penetranza incompleta (70-80%) ed è geneticamente eterogenea. La GEFS+ appartiene al gruppo delle malattie dei canali ionici, in quanto si associa a mutazioni nei geni che codificano per le diverse subunità del canale del sodio neuronale a dipendenza e per la subunità gamma-2 del recettore GABA A. *Autore: Dott. I. Gourfinkel-An (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'epilessia generalizzata con convulsioni febbrili plus (GEFS+)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'epilessia generalizzata con convulsioni febbrili plus (gene SCN1A)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare dell'epilessia generalizzata con convulsioni febbrili (geni GABRG2, SCN1A e SCN1B)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Diagnosi molecolare dell'epilessia generalizzata con convulsioni febbrili plus (GEFS+) (geni SCN1A, SCN1B e GABRG2)

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO

Vincenzo

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Epilessia generalizzata - discinesia parossistica

ORPHA79137

MIM: 609446

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra discinesia parossistica ed epilessia generalizzata (di solito assenze o crisi toniche-cloniche generalizzate) nel probando o nella famiglia. La prevalenza non è nota. L'analisi di una famiglia ha permesso di identificare il gene-malattia in KCNMA1 (localizzato sul cromosoma 10q22), che codifica per la subunità alfa del canale BK. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2007)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Epilessia legata all'X - difficoltà dell'apprendimento - disturbi del comportamento

ORPHA85294

MIM: 300491

Questa sindrome è caratterizzata da epilessia, difficoltà di apprendimento, macrocefalia e comportamento aggressivo. È stata descritta nei maschi appartenenti a 4 generazioni di una stessa famiglia. Si trasmette con modalità recessiva legata all'X, è probabilmente dovuta al gene che codifica per la sinapsina I(Xp11.3-q12). *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2007)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Epilessia - microcefalia - displasia scheletrica

ORPHA1948

MIM: 601352

La sindrome epilessia - microcefalia - displasia scheletrica o sindrome di Battaglia-Neri, è caratterizzata dall'associazione tra deficit cognitivo da lieve a grave, microcefalia, epilessia, faccia grossolana, irsutismo e anomalie scheletriche (scoliosi e ritardo dello sviluppo osseo). È stata descritta solo una volta in 2 fratelli (maschio e femmina). Questa sindrome si trasmette probabilmente con modalità autosomica recessiva, di conseguenza i genitori dovrebbero essere informati del rischio di ricorrenza del 25% in ogni gravidanza. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Epilessia mioclonica-astatica della prima infanzia

Vedere: Epilessia con crisi miocloniche-astatiche

Epilessia mioclonica benigna dell'infanzia

Vedere: Epilessia mioclonica dell'infanzia

Epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate

Vedere: Sindrome MERRF

Epilessia mioclonica dell'infanzia

ORPHA86909

MIM: 605021

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'epilessia mioclonica dell'infanzia

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. MEI Davide

Epilessia mioclonica giovanile

ORPHA307

MIM: 254770

Laboratori

Diagnosi molecolare della epilessia mioclonica giovanile (gene EFHC1)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'epilessia mioclonica giovanile (gene GABRA1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Epilessia mioclonica grave del neonato

ORPHA33069

MIM: 607208

L'epilessia mioclonica grave del neonato, o sindrome di Dravet (SD), è un'encefalopatia epilettica refrattaria, che si presenta in neonati altrimenti sani. L'incidenza è stata stimata tra 1/20.000 e 1/40.000. La SD è più comune nei maschi rispetto alle femmine (rapporto 2:1). L'esordio si verifica nel primo anno di vita con crisi cloniche/tonico-cloniche, monolaterali e generalizzate. Le crisi epilettiche compaiono ogni 1-2 mesi e spesso all'inizio si associano alla febbre. È comune uno stato epilettico generalizzato o emiclonico. Altri tipi di crisi (di solito mioclonie, assenze atipiche, crisi parziali complesse) si manifestano nel secondo o nel terzo anno di vita e, sebbene la durata di queste crisi diminuisca in questo periodo, la loro frequenza aumenta. Sono fattori scatenanti la chiusura degli occhi o la stimolazione con luce intermittente (IPS). Il decorso della malattia è caratterizzato da ritardo dello sviluppo psicomotorio e dalla comparsa di disturbi del comportamento e atassia. È stata osservata anche fotosensibilità. Almeno il 25% dei pazienti ha familiarità per l'epilessia o le convulsioni febbrili. La SD si associa alle mutazioni del gene SCN1A (2q24.3), che codifica per il canale ionico del sodio. Queste mutazioni sono responsabili di almeno due terzi dei casi di SD; di solito si tratta di mutazioni de novo. La diagnosi di SD si basa sul quadro clinico: l'individuazione delle mutazioni di SCN1A non conferma la diagnosi. Durante i primi stadi della malattia, l'EEG è normale, le anomalie (onde appuntite e con più punte generalizzate) compaiono a partire dai 2-3 anni. L'associazione tra le crisi epilettiche precoci e gli episodi febbrili può orientare la diagnosi. È stata riportata una

variante della SD (SMEI, SMEB borderline), caratterizzata da tutti i sintomi clinici della SD, in assenza di crisi miocloniche. La diagnosi differenziale si pone con le convulsioni febbrili precoci, la sindrome di Lennox-Gastaut e l'epilessia con crisi miocloniche-astatiche (si vedano questi termini). Le crisi epilettiche non rispondono ai farmaci antiepilettici. Il valproato e i benzodiazepinici (clobazam) sembrano essere più efficaci. Recentemente la terapia con stiripentolo (TAS) ha fornito risultati promettenti: nel gennaio 2007, TAS ha ottenuto dall'Unione Europea l'autorizzazione alla commercializzazione come farmaco orfano adiuvante il trattamento della SD. Sperimentazioni cliniche in corso dimostrano che il topiramato può essere utilizzato nei bambini che non rispondono allo stiripentolo. Deve essere evitato l'uso di carbamazepina e vigabatrina, per non aggravare le crisi epilettiche. La presa in carico può prevedere anche la dieta chetogenica, la fisioterapia e la riduzione del linguaggio. Sebbene la frequenza delle crisi diminuisca man mano che il bambino cresce, la prognosi a lungo termine non è buona, a causa del deficit cognitivo e della persistenza dei disturbi del comportamento. La SD si associa a un alto rischio di morte improvvisa durante l'infanzia, in particolare tra i 2 e i 4 anni. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'epilessia mioclonica grave del neonato (gene SCN1A)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'epilessia mioclonica grave del neonato (sindrome di Dravet) (gene SCN1A)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare dell'epilessia mioclonica grave del neonato (gene SCN1A)

IRCCS "E. Medea", BOSIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare dell'epilessia mioclonica grave del neonato (gene SCN1A)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Diagnosi molecolare dell'epilessia mioclonica grave del neonato (geni SCN1A, SCN1B e GABRG2)

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO

Vincenzo

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Epilessia mioclonica progressiva, tipo 1

Vedere: Epilessia mioclonica progressiva, tipo Unverricht-Lundborg

Epilessia mioclonica progressiva, tipo 2

Vedere: Malattia di Lafora

Epilessia mioclonica progressiva, tipo Unverricht-Lundborg

ORPHA308

MIM: 254800

La malattia di Unverricht-Lundborg (MUL) è la forma più semplice e meno grave di epilessia mioclonica progressiva (EMP), che non si associa a deficit cognitivo progressivo. L'evoluzione è caratterizzata dalla stabilizzazione dei sintomi nell'età adulta, con handicap permanente di vario tipo, spesso grave, soprattutto secondario alla mioclonia. La malattia esordisce tra 8 e 15 anni, con crisi generalizzate tonico-cloniche o clono-tonico-cloniche, movimenti mioclonici (massivi o segmentali), fotosensibilità e, spesso, atassia. La prevalenza è variabile ed è più elevata in alcune aree geo-

grafiche (Finlandia, Isola La Reunion) e in regioni con un'alta frequenza di matrimoni tra consanguinei (Maghreb). La trasmissione è autosomica recessiva. La malattia è causata dal deficit di cistatina B (stefina B), ma il meccanismo che causa l'insorgenza dei sintomi non è ancora noto. Il gene-malattia, EPM1, è stato mappato nel 1991 sul cromosoma 21q22.3. Raramente sono state identificate mutazioni puntiformi; più comunemente sono state osservate espansioni del dodecamero CCCC GCCCGCG. In una famiglia palestinese è stata descritta una variante localizzata sul cromosoma 12. La diagnosi di MUL si basa sull'anamnesi familiare, sull'età d'esordio, sul contesto geografico ed etnico e sulle particolari caratteristiche della mioclonia e dell'epilessia, in assenza di deficit cognitivo e sensitivo. La valutazione neurofisiologica dà risultati interessanti, ma aspecifici. Non si conoscono marcatori biologici o patologici per la MUL. Nella maggior parte dei casi l'analisi molecolare conferma la diagnosi clinica. La consulenza genetica e la diagnosi prenatale sono possibili, se si conosce la mutazione, anche se raramente vengono ricercate. Nonostante i progressi scientifici, alcune caratteristiche della MUL non sono ancora state chiarite. Si tratta di un tipo di EMP quasi "idiopatico", con limitata progressione. Non è ancora disponibile una cura, che dovrebbe, idealmente, essere avviata all'inizio della malattia, se possibile prima dell'insorgenza dei sintomi invalidanti. *Autore: Prof. P. Genton (luglio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'epilessia mioclonica progressiva tipo Unverricht-Lundborg (gene CSTB)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Epilessia nordica

Vedere: Epilessia progressiva - ritardo mentale, tipo Finnico

Epilessia notturna del lobo frontale

ORPHA98784

MIM: 600513

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'epilessia notturna del lobo frontale (ADNFLE) (geni CHRNA4 e CHRNB2)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'epilessia del lobo frontale con crisi notturne (gene CHRNA4)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare dell'epilessia del lobo frontale con crisi notturne e dell'epilessia del lobo temporale (geni CHRNA2, CHRNA4, CHRNB2 e LGI1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Epilessia notturna del lobo frontale, autosomica dominante

Vedere: Epilessia notturna del lobo frontale

Epilessia progressiva - ritardo mentale, tipo Finnico

ORPHA1947

MIM: 610003

L'epilessia progressiva - ritardo mentale tipo Finnico, è una forma molto rara di epilessia dell'infanzia presente nel nord della Finlandia. L'eredità è recessiva. I pazienti sono normali alla nascita e si sviluppano normalmente fino all'età scolare.

All'esordio della malattia, tra i 5 e i 10 anni, i pazienti presentano crisi generalizzate tonico-cloniche, che aumentano in frequenza fino a raggiungere un massimo di circa una o due crisi per settimana, alla pubertà. Successivamente, la frequenza delle crisi tende a ridursi, indipendentemente dalla terapia. Dopo i 35 anni, molti pazienti non presentano virtualmente più attacchi. L'elettroencefalogramma mostra segni di parossismi, focali e non focali. Tra le varie terapie farmacologiche antiepilettiche testate, il clonazepam sembra il farmaco più efficace. Lo sviluppo mentale, che è originariamente normale, inizia a deteriorarsi dai 2 ai 5 anni dopo l'esordio dell'epilessia, e il deterioramento continua durante l'età adulta, nonostante il buon controllo dell'epilessia, producendo di fatto un ritardo mentale nella mezza età. *Autore: Dott. S. Aymé (settembre 2002)*.

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia
APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Epilessia riflessa

ORPHA310

MIM: 132100

Le epilessie riflesse (ER) sono sindromi epilettiche rare, che si manifestano con convulsioni indotte da specifici fattori scatenanti (stimolazione visiva, uditiva, somatosensitiva o somatomotoria, oppure intensa attività corticale superiore). La loro prevalenza varia da 1/3.000 a 1/700 per le forme più frequenti (epilessie foto sensitive). Possono anche insorgere convulsioni spontanee. Le ER vengono classificate in una forma semplice e "pura" e in forme complesse. La prima comprende convulsioni scatenate da stimoli sensoriali semplici o dai movimenti (epilessie fotosensitive). Le seconde sono scatenate da processi mentali ed emotivi complessi (epilessie verbali e non). Le ER possono anche essere classificate in epilessie primitive o idiopatiche (è probabile che abbiano un'origine genetica) ed epilessie secondarie o sintomatiche (di natura acquisita). Le ER vengono di solito considerate idiopatiche. Le ER primitive mostrano spesso una anamnesi familiare positiva, un'età d'esordio precoce, una prognosi favorevole, una buona risposta alla terapia (sodio valproato, lamictal) e un elettroencefalogramma (EEG) variabile, con un'attività di fondo quasi sempre normale. L'espressione delle convulsioni elettroencefalografiche può essere parziale o generalizzata. Le ER secondarie si manifestano più tardivamente, spesso in pazienti che associano un danno neurologico, non epilettico. Spesso è presente una minore stereotipia nell'espressione clinica, una più modesta risposta ai farmaci utilizzati nel trattamento delle convulsioni focali scatenate da specifici stimoli (carbamazepina, fenitoina); inoltre l'EEG rivela spesso un'anomala attività di fondo. *Autori: Dott. G. Rudolf, Dott. M.P. Valenti e Prof. E. Hirsch (marzo 2004)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Epilessia - sordità neurosensoriale - atassia - ritardo mentale - squilibrio elettrolitico

Vedere: Sindrome SeSAME

Epilessia - telangectasia

ORPHA1951

MIM: 226850

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale, epilessia, telangectasie sulle palpebre e sulla congiuntiva, livelli sierici di IgA ridotti, una facies caratteristica e quinto dito corto. È stata riscontrata in 6 fratelli di una famiglia messicana. La sindrome è trasmessa probabilmente come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Epitelioma multiplo squamoso a guarigione spontanea

Vedere: Cheratoacantoma familiare

EPN

Vedere: Emoglobinuria parossistica notturna

Eredopatia atattica polineuritiforme

Vedere: Malattia di Refsum

Eritema elevatum diutinum

ORPHA9000

L'eritema elevatum diutinum (EED) è una forma peculiare di vasculite cutanea cronica, che fa parte del gruppo delle dermatosi neutrofile. Sebbene la prevalenza non sia nota, si tratta di una malattia rara. La malattia si manifesta con papule croniche rosse o violacee, localizzate soprattutto sulla parte dorsale delle principali articolazioni (ginocchio, gomito, mani e piedi). Le lesioni acute possono apparire bollose, necrotiche o emorragiche. Le lesioni successive sono giallastre o marroni. L'EED non è una malattia ereditaria e l'eziologia non è nota. L'EED è un processo reattivo che può essere isolato o presentarsi nel contesto di una malattia sistemica o infiammatoria o in associazione con anomalie ematologiche (gammopatie) o infezioni (compresa l'infezione da HIV). La diagnosi si basa sul quadro clinico e sulle analisi istologiche sulla biopsia cutanea prelevata da un patologo dermatologo. L'EED deve essere differenziato dalle altre dermatosi papulari o nodulari e anche dai tumori fibrosi e degli xantomi. La presa in carico comprende l'esame clinico completo da parte di un dermatologo, in associazione con lo screening delle infezioni, dei disturbi digestivi e delle gammopatie (elettroforesi sierica). Il dapson è il trattamento di prima scelta dell'EED. Il trattamento deve essere monitorato dal punto di vista clinico e con analisi del sangue. Nei casi in cui il dapson non risulti efficace o sia poco tollerato, possono essere utilizzati altri farmaci. Sebbene l'EED sia una condizione cronica, risponde di solito al trattamento e la prognosi è buona. *Autore: Dott. D. Wallach (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Eritermalgia primitiva

ORPHA90026

MIM: 133020

L'eritermalgia primitiva è caratterizzata da attacchi acuti di dolori urenti alle estremità, che appaiono rosse e calde.

Insorge spontaneamente durante la prima infanzia e l'adolescenza, in assenza di una malattia sottostante evidente. Può essere sporadica o ereditaria; al momento sono state descritte meno di 30 famiglie. Dal punto di vista clinico, è caratterizzata da episodi di congestione rossa simmetrica, vasodilatazione e dolore urente in entrambi i piedi e le gambe dopo esercizio fisico, stazione eretta prolungata ed esposizione al calore, che generalmente costringe i pazienti a evitare l'uso di calze o scarpe chiuse, neppure durante l'inverno, e a cercare sollievo immergendo i piedi nell'acqua gelida. Nei casi familiari, la malattia viene ereditata con modalità autosomica dominante. Il gene responsabile della eritralgia autosomica dominante, SCN9a, è localizzato sul cromosoma 2q. SCN9a è un gene di 26 esoni che codifica per la subunità alfa Nav1.7 del canale del sodio voltaggio-dipendente. Questo canale è presente soprattutto nelle radici posteriori dei gangli e nei neuroni dei gangli simpatici. Tutte le mutazioni note sono missenso e causano un guadagno di funzione, riducendo il livello di attivazione della Nav1.7, con conseguente ipereccitabilità dei neuroni del segnale doloroso. La diagnosi molecolare si basa sul sequenziamento di tutti gli esoni codificanti di SCN9a. Tutte le mutazioni note sono private (cioè tutte le famiglie hanno la propria unica mutazione). I criteri diagnostici clinici comprendono gli attacchi di congestione rossa locale e la vasodilatazione, con aumento della temperatura cutanea locale e dolore urente; la distribuzione bilaterale e simmetrica dei sintomi; l'insorgenza e l'aggravamento della sintomatologia in seguito a stress, esercizio fisico e calore; il sollievo dato dal freddo, dal riposo e dall'elevazione della gamba colpita; l'assenza di una malattia primaria o associata; la refrattarietà al trattamento. La diagnosi differenziale si pone con la eritromelalgia e la eritralgia secondaria. Nella eritromelalgia, il dolore urente e la congestione rossa di solito sono monolaterali o asimmetrici, con coinvolgimento preferenziale di uno o entrambi i piedi, la parte anteriore della pianta o la punta delle dita. Il numero delle piastrine è sempre aumentato $>400 \times 10^9/L$, e l'aspirina attenua i sintomi. L'eritralgia secondaria è di natura acquisita; nella maggior parte dei casi insorge più tardivamente ed è costantemente correlata all'uso di farmaci o a una malattia sottostante (vasculite, neuropatia). Al contrario della eritromelalgia, il numero delle piastrine sia nella eritralgia primitiva ereditaria che in quella secondaria è normale. La consulenza genetica deve tenere conto della storia familiare del paziente e i genitori affetti devono essere informati sul rischio di ricorrenza del 50%. La terapia analgesica per il dolore neuropatico è problematica. Tuttavia, i canali del sodio voltaggio-dipendenti sono bersagli potenziali degli anestetici locali (lidocaina), degli antiritmici sistemici (mexiletina) e dei farmaci antiepilettici, come la fenitoina. In molti pazienti, la somministrazione orale di mexiletina (600 mg/die) allevia rapidamente i sintomi, suggerendo che il blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti è una valida opzione terapeutica. La prognosi dipende dalla gravità della malattia. Nelle forme gravi il dolore urente determina un urgente bisogno di freddo alle estremità colpite. Di conseguenza, la cute della gamba colpita (di solito il piede) può macerare esitando in fissurazioni e infezioni cutanee e, talvolta, in una sepsi, che può mettere a repentaglio la vita. Nei casi di infezioni ripetute può essere necessaria l'amputazione. Il dolore urente estremamente grave può causare gravi conseguenze psicologiche e la depressione. *Autore: Prof. J.P.H. Drenth (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Eritrocheratodermia "a coccarda"

ORPHA315

L'eritrocheratodermia "a coccarda" è una genodermatosi rara, caratterizzata da lesioni eritematose e ipercheratosiche delimitate, "a bersaglio" (o "a coccarda"). Queste lesioni, che

vanno incontro a fenomeni di regressione e di riaccutizzazione, colpiscono il tronco e le estremità e si associano a placche squamose, che ricordano l'eritrocheratodermia variabile (si veda questo termine). La malattia insorge di solito alla nascita o nella prima infanzia. Sono stati descritti solo pochi casi. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Eritrocheratodermia simmetrica progressiva

ORPHA316

MIM: 133200

L'eritrocheratodermia simmetrica progressiva è una genodermatosi caratterizzata da placche eritematose e cheratodermia palmoplantare, associata alcune volte a pseudoainhum. I primi segni si evidenziano di solito alla nascita o subito dopo. È stata identificata una mutazione nel gene della loricina, localizzato sul cromosoma 1. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Eritrocheratodermia variabile di Mendes da Costa

ORPHA317

MIM: 133200

L'eritrocheratodermia variabile (EKV) di Mendes da Costa è una genodermatosi caratterizzata da lesioni cutanee di due tipi: placche eritematose, che insorgono in maniera fugace, e ipercheratosi, occasionalmente generalizzata, ma più spesso localizzata. Questi due segni clinici in genere compaiono nel primo anno di vita e occasionalmente nell'infanzia. Le lesioni cutanee possono essere aggravate da fattori ambientali, ad esempio i traumi cutanei. L'espressività inter- e intrafamiliare è molto variabile. In circa il 50% dei pazienti è presente una cheratodermia palmoplantare. È stata anche segnalata sordità. La prevalenza non è nota. La trasmissione è autosomica dominante; la malattia è geneticamente eterogenea. Sono state identificate mutazioni in eterozigosi nei geni GJB3 e GJB4, localizzati sul cromosoma 1p35, che codificano per le proteine di giunzione connessina 31 (cx31) e connessina 30.3 (cx30.3). L'identificazione di queste mutazioni consente di confermare la diagnosi clinica. Le lesioni cutanee possono essere molto invalidanti e influenzano profondamente la qualità della vita dei pazienti. La terapia consiste essenzialmente nell'uso di retinoidi, che riducono l'ipercheratosi e il disagio. La malattia non colpisce altri organi e le aspettative di vita sono normali. *Autore: Dott. D.P. Germain (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Eritrocitosi da stress

Vedere: Sindrome di Gaisbock

Eritrodermia congenita ittiosiforme bollosa

ORPHA312

MIM: 113800

L'eritrodermia congenita ittiosiforme bollosa (BCIE) è una malattia della cheratinizzazione, caratterizzata dalla presenza di bolle alla nascita o subito dopo. La prevalenza è stimata

tra 1/300.000 e 1/200.000. I neonati presentano eritrodermia, bolle ed erosioni superficiali sulle sedi soggette a traumi minori. L'ipercheratosi di solito si sviluppa successivamente nella prima infanzia. Nelle regioni delle pieghe cutanee sono presenti squame striate, di colore giallo-marroncino, dall'aspetto simile alla cera, che formano a volte escrescenze lineari e spinose (istriche). Con il passare del tempo, la formazione delle bolle diminuisce e l'ittiosi peggiora. Il coinvolgimento della cute è spesso generalizzato, con interessamento palmoplantare, anche se alcuni pazienti presentano lesioni cutanee limitate o a chiazze. La malattia può mettere a rischio la vita dei pazienti alla nascita, a causa della sepsi. La BCIE persiste nell'età adulta, con ipercheratosi di intensità ed entità variabile. La malattia è dovuta alle mutazioni dei geni KRT1 (12q11-q13) e KRT10 (17q21-q23) che codificano rispettivamente per le cheratine I e X. Queste mutazioni compromettono la formazione dei filamenti di cheratina e indeboliscono la stabilità strutturale del citoscheletro dei cheratinociti. La trasmissione è autosomica dominante. La diagnosi si basa sull'esame istologico delle biopsie delle lesioni cutanee, che rivela ipergranulosi con ortocheratosi, ispessimento dello strato corneo, e citolisi dello strato spinoso superiore e degli strati granulari (ipercheratosi epidermolitica). Il microscopio elettronico mostra una distribuzione anomala dei tonofilamenti negli strati soprabasal dell'epidermide. I test genetici confermano la diagnosi. Le diagnosi differenziali si pongono con l'ittiosi bollosa di Siemens, la necrolisi epidermica tossica e l'epidermolisi bollosa ereditaria (si vedano questi termini). La presa in carico è sintomatica. I cheratolitici migliorano le lesioni ipercheratosiche localizzate. I retinoidi orali (acitretina) costituiscono un trattamento efficace per l'ipercheratosi, anche se possono aggravare la fragilità cutanea e devono essere usati con cautela a causa dei loro effetti collaterali. È spesso necessaria una terapia antibiotica per trattare le infezioni secondarie. La prognosi è grave e la malattia può causare considerevoli difficoltà sociali. *Autore: Prof. Hovnanian (aprile 2009)*.

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Eritrodermia ittiosiforme congenita non bollosa

ORPHA79394

MIM: 242100

Vedere: Ittiosi lamellare

Eritrodermia congenita letale

ORPHA1954

MIM: 227090

Questa sindrome è stata descritta in 4 pazienti e nelle loro famiglie, per 17 casi complessivi, accomunati da eritroderma esfoliativo congenito. Il trattamento con emollienti topici e steroidi associati ad antibiotici orali migliora l'erosione della pelle, ma l'eritrodermia persiste dopo qualsiasi trattamento. I neonati sono piccoli rispetto all'età gestazionale; presentano difetto di crescita e grave ipoalbuminemia, non secondaria a perdite renali o gastrointestinali. Non sono presenti ovvie anomalie delle unghie o del cuoio capelluto. Tutti i pazienti muoiono nel primo anno di vita. In 3 famiglie era presente consanguineità. Nella quarta famiglia, i genitori non dichiaravano consanguineità ma si trattava di una coppia turco-cipriota proveniente da un piccolo villaggio. Le altre famiglie erano turche omane e pakistane. Questi dati suggeriscono che la malattia abbia un'origine autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Eritroleucemia

ORPHA318

MIM: 133180

Laboratori

Diagnosi citogenetica molecolare delle leucemie acute

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, GENOVA
Dr. FUGAZZA Giuseppina, Pr. SESSAREGO Mario

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare dell'eritroleucemia

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. BERNASCONI Paolo, Dr. BONI Marina, Dr. CARESANA Marilena, Dr. DAMBRUOSO Irene

Diagnosi citogenetica molecolare delle leucemie mieloidi acute

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi (geni BCR, ABL1, JAK2, PML, RARA, AML1 e ETO)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS

Ermafroditismo vero

ORPHA2138

MIM: 400045

L'ermafroditismo vero è una causa rara di ambiguità dei genitali, caratterizzata dalla contemporanea presenza in un individuo di tessuto ovarico e testicolare, che porta allo sviluppo di strutture sia maschili che femminili. Sono stati riportati almeno 500 pazienti. Molti di essi presentano genitali ambigui alla nascita, ma il fenotipo dei genitali esterni può variare dal maschio normale alla femmina normale, a seconda della quantità del tessuto testicolare presente. I genitali esterni ambigui possono comprendere l'ipospadia, l'abbozzo genitale, il seno urogenitale, le pieghe labioscrotali e l'emiscroto. Le gonadi sono di solito ovotestis (contengono tessuti sia ovarici che testicolari), ma è possibile qualsiasi quadro che contenga ovaie, testicoli o ovotestis. Possono essere localizzate in posizione addominale, inguinale o labioscrotale. Lo sviluppo dei genitali interni è variabile; di solito corrisponde a quello della gonade adiacente. È spesso presente una vagina anomala, che termina nel seno urogenitale. L'utero, quando presente, è in genere ipoplastico. Durante la pubertà si può sviluppare il seno e possono essere presenti segni di femminilizzazione e mestruazioni. La sterilità è frequente, anche se sono possibili l'ovulazione e la spermatogenesi. I livelli di testosterone e di estrogeni, basali e dopo stimolazione, confermano la presenza, rispettivamente, di tessuto testicolare e ovarico funzionante. L'ermafroditismo vero è una condizione geneticamente eterogenea. La maggior parte dei pazienti presenta un cariotipo 46,XX (60%); sono meno frequenti il mosaicismo 46,XX/46,XY, il cariotipo 46,XY o la traslocazione X-Y. La presa in carico degli ermafroditi veri deve essere accuratamente valutata. Quando la diagnosi viene posta alla nascita, l'attribuzione del sesso dipende dall'aspetto dei genitali esterni e dall'istologia delle gonadi. Dovrebbe essere rimosso tutto il tessuto gonadico ambiguo, con una sostituzione ormonale appropriata per permettere lo sviluppo sesso-specifico. Il tessuto testicolare ritenuto e dismorfico deve essere rimosso, perché associato a un rischio aumentato di tumori maligni alle gonadi. *Autore: Dott. C. Sevin (febbraio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ernia diaframmatica

ORPHA2140

MIM: 142340

L'ernia diaframmatica congenita è un'embriopatia caratterizzata dall'assenza di sviluppo, totale o parziale, della cupola diaframmatica. In Europa, la prevalenza media dell'ernia diaframmatica è 1/4.000 nati. È 10 volte più frequente l'ernia diaframmatica sinistra, rispetto a quella destra. Ciò potrebbe dipendere dal ruolo induttore del fegato nella crescita del setto trasverso prima della quarta settimana di sviluppo (sesta settimana di amenorrea). Nel 20% dei casi si associano altre malformazioni. Tra le sindromi malformative correlate, la sindrome di Fryns è molto rara (si veda questo termine). La conseguenza dell'ernia diaframmatica è la presenza di visceri addominali nel torace, che comprimono il polmone sul lato affetto con deviazione del mediastino e del cuore. È compreso anche lo sviluppo del polmone controlaterale. Pertanto, entrambi i polmoni sono ipoplastici con ipertensione polmonare secondaria di gravità variabile. È molto importante la diagnosi prenatale mediante l'ecografia e l'identificazione delle malformazioni correlate. Esistono diverse opzioni terapeutiche. Per le forme gravi o intermedie, può essere proposto il parto pretermine e, a volte, un intervento in utero (occlusione endoscopica della trachea fetale). La prognosi dipende dalla gravità dell'ipertensione polmonare postnatale. Esistono forme gravi e forme più lievi. Nel complesso la prognosi è sfavorevole e il tasso di sopravvivenza dei nati vivi è del 60%: il tasso di sopravvivenza è del 20% nelle forme gravi e superiore al 90% nelle forme più lievi. *Autore: Prof. F. Bary (febbraio 2009)*.

Associazioni

FaBED - Famiglie di Bambini con Ernia Diaframmatica
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Ernia diaframmatica - anomalie degli arti

ORPHA2141

MIM: 601163

Questa sindrome è stata osservata in 4 feti concepiti successivamente (2 femmine e 2 maschi) da una coppia non consanguinea. Lo spettro delle malformazioni è ampio e comprende i difetti del diaframma, l'ipoplasia dei polmoni, l'onfalocele, i difetti gravi degli arti, la sindattilia delle dita dei piedi e i difetti di ossificazione del cranio. Queste anomalie non sono inquadrabili in nessuna sindrome definita, né sono correlabili alla esposizione prenatale ai teratogeni. La trasmissione sembra autosomica recessiva o correlata a un mosaicismo gonadico in un genitore. *Autore: Dott. J. Albuissou (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Errore nel trasporto di glutammato-aspartato

Vedere: Iperaminoaciduria dicarbossilica

Esofagite eosinofila

ORPHA73247

MIM: 610247

L'esofagite eosinofila è una malattia infiammatoria cronica dell'esofago, caratterizzata da vomito frequente, disfagia o problemi alimentari e dolore addominale. Alla biopsia è visibile un'infiltrazione eosinofila dell'epitelio. L'esofagite eosinofila è una causa rara di esofagite. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Esofago di Barrett

ORPHA1232

MIM: 109350

L'esofago di Barrett (EB) è una malattia caratterizzata dalla sostituzione della normale mucosa dell'esofago con una mucosa di tipo intestinale (metaplasia colonnare dell'esofago) secondaria al reflusso gastroesofageo cronico (RGEC). La prevalenza complessiva è difficile da stimare, in quanto la malattia è asintomatica in oltre il 90% dei pazienti. L'EB è due volte più frequente nei maschi rispetto alle femmine ed è molto più comune nei bianchi e negli iberici, rispetto ai neri e agli asiatici. La prevalenza dell'EB nella popolazione generale è stata stimata all'1% anche se la malattia è asintomatica in oltre il 90% dei pazienti. Le forme gravi sono meno comuni con una prevalenza di circa 1/3.000. L'EB può presentarsi a qualsiasi età, ma la prevalenza aumenta con l'avanzare dell'età (età media alla diagnosi 60 anni). Circa il 10-15% dei pazienti affetti da RGEC sviluppa l'EB. Altri fattori di rischio sono l'uso di tabacco e l'obesità. I pazienti affetti da EB presentano i sintomi del RGEC, ma di solito in forma più grave, con bruciori allo stomaco, rigurgiti acidi, nausea, difficoltà alla deglutizione, perdita dell'appetito, perdita di peso, ulcere peptiche e stenosi dell'esofago. L'infiammazione esofagea può causare sanguinamenti che possono esitare in anemia. Le emorragie gastrointestinali massive sono rare. L'eziologia esatta non è nota. Si ritiene che siano gli stessi fattori del RGEC (anomalia della barriera antireflusso) a determinare l'EB. L'EB viene diagnosticato con l'endoscopia gastrointestinale superiore e le analisi istologiche del tessuto ottenuto mediante biopsia. L'esposizione ripetuta e protratta dell'esofago ai succhi gastrici causa una metaplasia che evolve verso una displasia e, alla fine, in carcinoma. I pazienti affetti da EB presentano un rischio di sviluppare un tumore dell'esofago da 30 a 125 volte più elevato rispetto alla popolazione generale. Il trattamento mira a diminuire il reflusso gastroesofageo, a migliorare l'indice di depurazione dell'esofago e a prevenire lo sviluppo del tumore dell'esofago. Si possono associare una dieta adeguata, uno stile di vita migliore, i farmaci o la chirurgia. La cioccolata, la nicotina, la menta forte, le cipolle crude, la caffeina e l'alcol possono aggravare il reflusso. Vengono utilizzati farmaci antisecretivi (inibitori della pompa protonica, inibitori del recettore H2) e procinetici. La funduplicazione chirurgica (aperta o laparoscopica) rappresenta una alternativa ai farmaci. L'esofagectomia è una terapia standard per la cura delle displasie più gravi e del tumore. Sono in corso studi sulla terapia fotodinamica, sulla elettrocauterizzazione, sulla terapia laser e sulla coagulazione mediante argon plasma. Nel 2004, il sodio porfimer è stato designato dall'Unione Europea come farmaco orfano per il trattamento della displasia grave nell'EB e ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio. I pazienti affetti da EB necessitano di un monitoraggio regolare con endoscopia. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Esostosi multiple

ORPHA321

MIM: 133700

La malattia delle esostosi multiple, o osteocondromi multipli (OM), è caratterizzata dallo sviluppo di due o più escrescenze ossee ricoperte da cartilagine (osteocondroma) a livello delle ossa lunghe. La prevalenza è stimata in 1/50.000 e sembra essere più elevata nei maschi (rapporto maschio/femmina 1,5:1). Gli osteocondromi si sviluppano e aumentano di dimensione nella 1ª decade di vita e cessano di crescere quando le placche di crescita si chiudono dopo la pubertà. Sono peduncolate o sessili (base larga) e possono avere dimensioni considerevolmente diverse. Il numero degli osteocondromi può variare in modo significativo all'interno della stessa famiglia e tra le famiglie; il numero medio di siti varia tra 15 e 18. La maggior parte è asintomatica; si localizzano nelle ossa

che si sviluppano dalle cartilagine, soprattutto nelle estremità delle ossa lunghe, in particolare attorno al ginocchio. Le ossa facciali non ne sono affette. Gli osteocondromi possono causare dolore, problemi funzionali e deformità (soprattutto dell'avambraccio), che richiedono la rimozione chirurgica. La complicazione più importante è la trasformazione maligna dell'osteochondroma in condrosarcoma periferico secondario, nello 0,5-5% dei casi. Gli OM sono dovuti a mutazioni autosomiche dominanti e sono geneticamente eterogenei. In circa il 90% dei pazienti sono state osservate mutazioni germinali nei geni oncosoppressori EXT1 o EXT2. I geni EXT codificano per delle glicosiltransferasi, che catalizzano la polimerizzazione dell'emparansolfato. La diagnosi si basa sui dati clinici e sulle immagini radiologiche, integrate con la valutazione istologica degli osteocondromi, quando disponibile. Gli OM devono essere differenziati dalla metacromatoma, dalla displasia epifisaria emimelica e dalla malattia di Ollier (si vedano questi termini). Gli osteocondromi sono lesioni benigne e non influiscono sulle aspettative di vita. Se la mutazione è nota, è tecnicamente possibile la diagnosi prenatale. La presa in carico comprende la rimozione degli osteocondromi quando creino problemi. Gli osteocondromi rimossi devono essere esaminati per valutare la loro trasformazione maligna in condrosarcoma periferico secondario. I pazienti devono essere informati su questo potenziale rischio ed è necessario il loro regolare follow-up per individuare precocemente l'eventuale trasformazione maligna. I condrosarcomi periferici secondari dovrebbe essere resecati in blocco compresa la loro pseudocapsula, al fine di liberare i margini dal tumore, preferibilmente in un centro specializzato per i tumori ossei. *Autore: Dott. J.V. Bovee (febbraio 2008)*. Tratto da Multiple osteochondromas. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:3.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia da esostosi multiple (geni EXT1 e EXT2)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della malattia da esostosi multiple (geni EXT1 e EXT2)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA

Dr. PEDRINI Elena, Dr. SANGIORGI Luca

Diagnosi molecolare della malattia da esostosi multiple (gene EXT1)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della malattia da esostosi multiple tipo 1

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Associazioni

ACAR - Associazione Conto alla Rovescia per la Diffusione e la Ricerca sulle Malattie Esostotiche

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Esposizione prenatale al fenobarbital

Vedere: Embriopatia da fenobarbital

Esposizione prenatale all'acido valproico

Vedere: Embriopatia da acido valproico

Esposizione prenatale alla cocaina

Vedere: Embriofetopatia da cocaina

Esposizione prenatale al toluene

Vedere: Embriopatia da toluene

Esposizione prenatale al trimetadione

Vedere: Embriopatia da trimetadione

Estesioneuroblastoma

ORPHA1957

L'estesioneuroblastoma, o neuroblastoma olfattivo, è un tumore molto raro che origina dalle cellule olfattive nella cavità nasale. Le anomalie genetiche più frequenti sono la perdita del cromosoma 3p e un cromosoma 17q in più. Negli ultimi venti anni sono stati descritti circa 1.000 casi. La causa del tumore non è conosciuta. Esistono due picchi di frequenza per quanto riguarda l'età di insorgenza del tumore, uno attorno ai 20 anni e l'altro attorno ai 50. Questo tumore cresce lentamente e soprattutto localmente, ma si possono formare metastasi a livello dei linfonodi cervicali, dei polmoni, delle ossa o del cervello. L'intervallo tra il primo segno e la diagnosi è in genere di circa 6 mesi. I sintomi non sono specifici, ma quelli più comuni sono l'ostruzione nasale monolaterale e l'epistassi. La diagnosi precoce permette la resezione in blocco del tumore, ed è un importante fattore di prognosi. Altri fattori associati a una prognosi favorevole sono la giovane età, la mancata estensione oltre i seni paranasali (stadio A della classificazione di Kadish) e il basso grado istologico (grado Hyams). Il trattamento consiste nell'asportazione chirurgica massiva seguita dalla radioterapia. La chemioterapia può essere usata per ridurre il tumore prima dell'intervento chirurgico e per trattare le metastasi, ma il suo ruolo non è ancora stabilito con certezza, sebbene ne sia riconosciuta l'efficacia. La funzione olfattiva viene di solito persa o è alterata dopo l'intervento chirurgico. La maggior parte dei dati recenti segnala un tasso di sopravvivenza dell'ordine del 60-70% a 5 anni. Le recidive locali possono essere trattate con interventi di seconda linea, compresa la chemioterapia intensiva. Dal momento della diagnosi e del primo intervento chirurgico, la gestione dei pazienti dovrebbe essere affidata a un'équipe multidisciplinare con esperienza in oncologia, nel quadro di studi prospettici, al fine di migliorare la prognosi e la qualità della vita di questi pazienti. *Autore: Dott. J. Grill (febbraio 2005)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Estrofia della vescica - epispadia complessa

ORPHA322

MIM: 600057

Il complesso estrofia-epispadia (EEC) rappresenta uno spettro di malformazioni urogenitali di gravità variabile dall'epispadia (E), all'estrofia classica della vescica (EVC), all'estrofia della cloaca (EC), che è la forma più grave (si vedano questi termini). A seconda della gravità, l'EEC può interessare il sistema urinario, il sistema muscoloscheletrico, la pelvi, il pavimento pelvico, la parete addominale, i genitali e, a volte, la colonna vertebrale dorsale e l'ano. La prevalenza alla nascita per l'intero spettro è stimata in circa 1/10.000-1/30.000 per l'EVC e 1/200.000 per l'EC. È stata segnalata una predominanza nel sesso maschile. L'EEC è caratterizzata da un evidente difetto della parete addominale inferiore: evaginazione del piatto vescicale (EVC), apertura del piatto uretrale nei maschi o schisi nelle femmine (E). L'urina sgocciola dagli orifici ureterali, che sono visibili sulla superficie vescicale, o attraverso l'uretra. Nei casi rari di EC, alla nascita possono essere presenti due emivesciche estrofiche, onfalocele, ano imperforato e difetti vertebrali. Sono state descritte anche forme atipiche di EEC (duplicazione vescicale estrofica, copertura estrofica e pseudoestrofia). L'EEC è dovuta alla rottura o all'ingrandimento meccanico della membrana cloacale, che impedisce l'invasione delle cellule mesodermiche lungo la linea mediana intraombelicale, provocando così l'estrofia. Il momento in cui si verifica la rottura determina la gravità della malformazione. La causa del difetto non è nota: sono stati descritti casi rari di ricorrenza familiare; sembra che abbiano un ruolo nell'eziologia della EEC sia i fattori genetici

ci che quelli ambientali. La diagnosi alla nascita si basa sul quadro clinico. Tuttavia, l'EEC può essere identificata in epoca prenatale attraverso accurati esami ecografici, in grado di evidenziare la caratteristica e ripetuta mancata visualizzazione della vescica fetale normalmente riempita. Deve essere offerta ai genitori una consulenza esauriente, nella quale deve essere spiegato che un adeguato trattamento chirurgico consente di ottenere una prognosi di solito favorevole; per questo l'interruzione della gravidanza non dovrebbe essere effettuata in modo sistematico. La presa in carico è essenzialmente chirurgica e ha l'obiettivo di ottenere la chiusura della parete addominale, la continenza urinaria, la conservazione della funzione renale e una adeguata ricostruzione estetica e funzionale dei genitali. Al momento, vengono preferiti vari metodi di ricostruzione vescicale con la creazione di un contorno resistente (approccio staged o one-stage) in epoca prenatale. Può essere proposta in alternativa la rimozione del rivestimento vescicale associato a una diversione urinaria completa con serbatoio rettale. Dopo la ricostruzione chirurgica della vescica, la continenza è circa l'80% durante l'infanzia. Sebbene lo svuotamento spontaneo resti il problema principale, può rendersi necessario un secondo intervento chirurgico per ottimizzare la funzione vescicale di raccolta e di svuotamento. Quando la ricostruzione è inefficace, deve essere presa in considerazione la diversione urinaria. Durante la pubertà, i problemi correlati alla funzione riproduttiva e genitale assumono maggiore rilevanza in entrambi i sessi. I riflessi psicosociali e psicosessuali sottolineano l'importanza di un trattamento a lungo termine (dalla nascita all'età adulta). Per migliorare la qualità della vita, i pazienti affetti da EEC e i loro genitori devono essere seguiti da un'équipe esperta multidisciplinare. *Autori: Dott. A.K. Ebert, Dott. H. Reutter, Dott. M. Ludwig e Prof. W.H. Rösch (ottobre 2009)*. Tratto da The Exstrophy-epispadias complex. Orphanet J Rare Dis. 2009, 4:23.

Associazioni

AEV - Associazione Italiana Estrofia Vescicale - Epispadia ONLUS
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

ET

Vedere: Trombocitemia essenziale

Eteroplasia ossea progressiva

Vedere: Ossificazione ectopica familiare

Eterotassia

ORPHA450

MIM: 208530

Eterotassia significa "disposizione" (tassia) "diversa" (etero). Si tratta di un posizionamento anormale degli organi toracici e/o addominali con inversione destra/sinistra rispetto alla normalità. È un gruppo abbastanza ampio di difetti, in quanto esistono numerose possibilità di inversione destra/sinistra che possono essere complete (si parla di situs inversus totalis o situs inversus, quando tutti gli organi posizionati normalmente a destra si trovano a sinistra e viceversa) o parziali (si parla di situs inversus incompleto o situs ambiguus, quando solo alcuni organi si trovano in una posizione invertita, o un organo normalmente laterale diventa mediano). Se si considerano tutti i difetti di lateralizzazione, l'incidenza è circa 1/15.000. La gravità delle malformazioni è molto variabile nell'ambito di una stessa famiglia. Il situs inversus completo non rappresenta in sé un problema rilevante. Al contrario, il situs inversus parziale può essere associato a qualsiasi tipo di malformazione cardiaca o ad anomalie renali, biliari, della linea mediana ecc. L'asplenia e la polisplenia sono frequenti. Il termine asplenia corrisponde a un difetto di lateralizzazione con milza piccola o assente. Si tratterebbe di uno sdoppiamento della parte destra o isomerismo destro (poiché le parti di destra e di sinistra sono identiche all'immagine della parte destra). Il termine polisplenia corrisponde a un difetto di lateralizzazione, con milze

multiple di piccole dimensioni. Si tratterebbe di uno sdoppiamento della parte sinistra o isomerismo sinistro (poiché le parti di destra e sinistra sono identiche all'immagine della parte sinistra). Nel 1955, Björn Ivarmark ha descritto una serie di autopsie eseguite sui cuori di pazienti affetti da asplenia. La sindrome di Ivarmark corrisponde, dunque, a una eterotassia con asplenia. In alcuni casi, la malformazione cardiaca è isolata, senza la presenza di ulteriori anomalie; si tratta spesso di una trasposizione dei grandi vasi o del ventricolo destro a doppia uscita che sono la conseguenza di una anomalia di rotazione del tratto di efflusso cardiaco. Negli organi in coppia (che non sono affatto simmetrici) come i polmoni, i reni o le ghiandole surrenali, la simmetria è inversa o assente. La causa dei difetti di lateralizzazione può essere genetica e sono stati proposti tre tipi di trasmissione: autosomica recessiva (la più frequente), autosomica dominante (rara) e legata all'X (molto rara con poche famiglie riportate). Nei pazienti affetti da eterotassia, sono state individuate mutazioni in diversi geni (LEFTY A, ACVR2B, NODAL, CFC1, INVERSINA). Tutti i pazienti erano eterozigoti (nessun eterozigote composto o omozigote). L'eredità autosomica recessiva è stata dimostrata solo su topi geneticamente modificati. Ciò suggerisce l'esistenza di digenia nell'uomo. Infine, è stato individuato un gene responsabile dell'eredità legata all'X: si tratta del gene ZIC3 (Zinc-finger protein of cerebellum) situato in Xq26.2. Nell'eterotassia legata all'X, sono presenti anomalie di sviluppo della linea mediana che si possono tradurre in arinencefalia, mielomeningocele, anomalie urologiche, ipertelorismo, palatoschisi, anomalie del sacro e dell'ano. L'eterotassia associata a ricorrenti infezioni dell'apparato respiratorio è detta discinesia ciliare (si veda questo termine). La diagnosi si basa sull'imaging medico o sull'identificazione di mutazioni nel gene ZIC3 nel caso delle forme legate all'X. Un'ecografia prenatale può mettere in evidenza le anomalie della lateralizzazione; viene effettuata sistematicamente in presenza di antecedenti familiari. Le malformazioni cardiache e le lesioni correlate necessitano di una cura articolare, mentre i difetti di lateralizzazione non richiedono alcun trattamento. *Autore: Dott. P. Bouvagnet (luglio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'eterotassia legata all'X

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Pr. FERRERO Giovanni Battista, Pr. RAMENGLI Ugo

Eterotassia viscerale

Vedere: Eterotassia

Eterotopia a banda sottocorticale

ORPHA99796

MIM: 600348

Laboratori

Diagnosi molecolare della lissencefalia isolata di tipo 1 e eterotopia a banda sottocorticale (gene DCX)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Eterotopia neuronale nodulare

ORPHA2149

MIM: 300049

L'eterotopia neuronale nodulare (PNH) è una malformazione cerebrale dovuta a un difetto della migrazione neuronale, con persistenza di agglomerati neuronali in prossimità della parete ventricolare laterale, sede della matrice germinale. Tali noduli possono essere facilmente evidenziati mediante risonanza magnetica cerebrale. L'eterotopia periventricolare classica è una malformazione rara, legata al cromosoma X, con un modello di trasmissione dominante, più frequente nelle femmine, le quali presentano intelligenza normale o ritardo mentale lieve, epilessia di gravità variabile e altre alterazioni che non coinvolgono il sistema nervoso centrale, in particolare i difetti

cardiovascolari o le coagulopatie. La malattia è generalmente caratterizzata da mortalità prenatale nei maschi, nonostante siano stati recentemente riportati alcuni maschi adulti affetti. Questi soggetti hanno un elevato rischio di patologia aortica. Il trattamento dei soggetti con eterotopia periventricolare è sintomatologico e comprende soprattutto la terapia medica con farmaci antiepilettici e la terapia chirurgica per la correzione dei difetti cardiovascolari (più spesso pervietà del dotto di Botallo e valvulopatie aortiche). È stato dimostrato che la PNH legata al cromosoma X si associa alle mutazioni del gene Filamina A (FLN1, FLNA o ABP-280). FLN1 è localizzato in Xq28 e codifica per la Filamina A, una proteina di 280 kDa costituita da tre domini funzionali principali che permettono l'omodimerizzazione e il legame sia con l'actina che con diverse proteine citoplasmatiche. Le mutazioni di FLN1 sono state osservate in 7/8 (87,5%) dei casi familiari di PNH, in 6/31 (19%) dei casi sporadici femminili e in 2/24 (9%) dei casi sporadici maschili. La bassa percentuale di mutazioni del gene FLN1 riscontrata nei casi sporadici può essere spiegata dalla presenza di un mosaicismismo somatico, così come la sopravvivenza di alcuni maschi affetti. Recentemente sono stati descritti una forma rara di PNH autosomica recessiva da mutazioni nel gene ARFGEF2 e alcuni casi di PNH con un riarrangiamento cromosomico in 5p15. Inoltre sono state descritte nei maschi alcune forme sindromiche, tutte sporadiche, con PNH associata a ritardo mentale e sindattilia o a displasia frontonasale. Il coinvolgimento di FLN1 in queste forme sindromiche non è stato ancora dimostrato. La consulenza genetica per casi familiari legati al cromosoma X è relativamente semplice. La PNH classica con ipoplasia cerebellare senza tratti dismorfici è molto più frequente nelle femmine e si associa di solito alle mutazioni di FLN1, contrariamente ai casi atipici. Tra le donne

portatrici, circa la metà delle mutazioni di FLN1 è de novo, mentre le restanti sono ereditate. Nonostante la trasmissione materna della mutazione sia molto più probabile, è stato dimostrato che anche la trasmissione da padre a figlia è possibile, implicando che entrambi i genitori possono trasmettere la mutazione ad una femmina. I maschi affetti trasmettono sempre la mutazione alle figlie, tranne nei casi in cui la mutazione sia presente in mosaico. Nel caso in cui nessun genitore presenti epilessia o deficit cognitivo, la madre del probando dovrebbe essere studiata per prima, per confermare la presenza di mutazione o anomalie cerebrali. Se la madre è negativa e la probanda è una femmina, dovrebbe essere studiato anche il padre. Nel caso in cui nessun genitore di un probando sia portatore della mutazione, il rischio di ricorrenza (in altri figli) è molto basso, in quanto non sono mai stati riportati casi di mosaicismismo germinale di PNH. *Autori: Dott. E. Perrini, Dott. A. Ramazzotti e Prof. R. Guerrini (giugno 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'eterotopia periventricolare legata all'X (gene FLNA)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Extrasistoli ventricolari - perodattilia - sequenza di Pierre Robin

Vedere: Sindrome di Stoll-Kieny-Dott

F

Faccia asimmetrica durante il pianto

ORPHA1166

MIM: 125520

La faccia asimmetrica durante il pianto è dovuta a ipolasia congenita del muscolo depressore dell'angolo della bocca. La prevalenza alla nascita è circa 6,3/1.000, e, in oltre la metà dei casi, si associa ad altri difetti. In due studi, le anomalie associate interessavano la testa e il collo (50%), il cuore (40%), lo scheletro (20%), l'apparato genito-urinario (20%), il sistema nervoso centrale (10%), l'apparato gastrointestinale (6%), oppure riguardavano altre anomalie minori (8%). Ai controlli longitudinali, sono stati riscontrati ritardo della crescita e ritardo psicomotorio rispettivamente nel 10 e nel 6% dei casi. Tre neonati sono morti per cardiopatie gravi, un altro è morto per un'anomalia del sistema nervoso centrale. In molte famiglie è stata ipotizzata un'eredità autosomica dominante. Nei soggetti con faccia asimmetrica durante il pianto, o sindrome cardio-facciale di Cayler, che rientrano nel fenotipo CATCH22, ovvero nella sindrome di DiGeorge o nella sindrome velo-cardio-facciale, è presente una delezione 22q11.2. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Associazioni

AIDEL 22 - Associazione Italiana Delezione Cromosoma 22 - ONLUS

Facies acromegaloide

ORPHA965

MIM: 102150

La sindrome della facies acromegaloide (AFA) è una condizione molto rara, caratterizzata dal viso con caratteristiche acromegaliche, iperlassità articolare e mani grosse e flaccide. I dismorfismi facciali progressivi sono caratterizzati da lineamenti grossolani, naso lungo e globoso, sopracciglia molto arcuate, labbra grosse, ispessimento della mucosa orale e delle palpebre superiori, che esitano in un eccesso di rughe e di frenuli, lingua fissurata e rime palpebrali strette. In alcuni pazienti si osserva ritardo mentale moderato. In rari casi, la sindrome AFA si associa a ipertricosi delle estremità. L'eredità è autosomica dominante a penetranza completa. Non è richiesta una specifica assistenza, in quanto non sono state descritte complicazioni. *Autore: Dott. J. Albuissou (giugno 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Facies acromegaloide - ipertricosi

ORPHA966

La facies acromegaloide - ipertricosi, che associa un caratteristico aspetto acromegaloide del viso e una ipertricosi congenita terminale, è stata descritta solo in una ventina di casi nel mondo. Si trasmette con modalità autosomica dominante. L'ipertricosi alla nascita può essere lieve o grave e aumenta progressivamente nelle prime due decadi. Nell'infanzia si manifesta con un viso che presenta tratti fisionomici grossolani e con un ispessimento delle mani. L'iperplasia gengivale è l'unico segno clinico dell'AFA (si veda Facies acromegaloide), che può mancare in questi pazienti. Il fenotipo potrebbe essere una variante della sindrome da iperplasia gengivale/ipertricosi congenita, nella quale si può osservare la caratteristica facies acromegaloide. Non è necessaria nessuna presa in carico specifica, in quanto non sono state descritte complicazioni. *Autore: Dott. J. Albuissou (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Facies particolare - torace carenato - lassità articolare

Vedere: Sindrome di Guizar-Vasquez-Sanchez-Manzano

FAP

Vedere: Poliposi adenomatosa familiare

Fascite con ipereosinofilia

ORPHA3165

MIM: 226350

La fascite con ipereosinofilia è stata descritta per la prima volta da Shulman nel 1974. Al momento sono noti circa 200 casi, con un rapporto maschi/femmine di 2:1. Questa sindrome, a eziologia sconosciuta, può manifestarsi a tutte le età, ma si riscontra soprattutto tra i 20 e i 50 anni. Insorge, in genere, nei giorni e nelle settimane successive a uno sforzo fisico insolito ed è caratterizzata all'esordio da sintomi cutanei, soprattutto alle estremità, che successivamente si estendono al tronco ed eccezionalmente al viso. Non sono mai colpiti il palmo delle mani e la pianta dei piedi. I segni della malattia consistono nel dolore, nelle tumefazioni e nell'ispessimento dei piani sottocutanei, occasionalmente con un aspetto a buccia d'arancia. Non è rara la sindrome del tunnel carpale, secondaria a tendosinoviti. Possono anche insorgere contrazioni articolari. A differenza della sclerodermia, non è mai presente il fenomeno di Raynaud con megacapillari, ma sono evidenti macchie cutanee e atrofia. Le lesioni viscerali sono eccezionali. È quasi costante l'ipereosinofilia con valori superiori a 400 elementi/3 mm (con la sola eccezione dei casi di aplasia) associata, nella metà dei casi, a ipergammaglobulinemia e, in un terzo dei casi, a un aumento della velocità di sedimentazione. Il bilancio immunologico è normale. La biopsia, anche se utile, deve essere eseguita chirurgicamente in blocco (cute-fascia-muscolo). L'esame istologico evidenzia il coinvolgimento scleroinfiammatorio della fascia, con ispessimento fibroso, che si può estendere, nelle forme più evolute, all'ipoderma o alla superficie del muscolo. Quando si associa a una emopatia (malattia di Hodgkin, leucemia acuta, aplasia midollare, mielodisplasia, PTI, anemia emolitica) e alle malattie autoimmuni (malattia di Gougerot-Sjögren, malattia di Basedow, tiroiditi, diabete tipo 1), la sindrome di Shulman precede il loro esordio. Il trattamento si basa sui farmaci corticosteroidi e sulla chinesiterapia. L'evoluzione può quindi essere molto rapida e favorevole, oppure richiede diversi mesi, con una guarigione completa o con il persistere di sequele. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2003)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Favismo

Vedere: Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Febbre da arbovirus

ORPHA344

Le arbovirosi sono malattie polimorfe causate da arbovirus, tipicamente caratterizzate da encefalite ed emorragie. In molti casi è presente solo una febbre aspecifica. Gli arbovirus sono un gruppo eterogeneo di virus trasmessi da un vettore artropodo ematofago. La più nota e grave malattia da arbovirus è la febbre gialla. Gli arbovirus appartengono alle seguenti famiglie: *Togaviridae* (encefalite equina, virus Chikungunya; si vedano questi termini), *Flaviviridae* (dengue, febbre gialla, encefalite di Saint-Louis, encefalite del Nilo occidentale; si vedano questi termini) e *Bunyaviridae* (encefalite della California e febbre emorragica bunyavirale; si vedano questi termini). I vettori sono le zecche, i flebotomi o zanzare. Gli arbovirus sono molto diffusi nei Paesi tropicali, hanno tutti un tropismo per i piccoli vasi e il sistema nervoso centrale. Il periodo di incubazione è di 7-10 giorni, dopo i quali l'esor-

dio si manifesta bruscamente con febbre elevata, cefalalgie, indolenzimento e malessere generale che persiste per 2-3 giorni. La malattia può guarire spontaneamente o evolvere in un quadro clinico specifico per un dato virus. La dengue febbrile classica e le sindromi correlate sono caratterizzate da rash maculare, poliadenopatia e lieve emorragia, con successiva risoluzione spontanea dei sintomi. La dengue emorragica è complicata da un'emorragia significativa e da un tasso di mortalità che varia dal 10 al 20% (Asia sud-orientale e Caraibi). Il coinvolgimento dell'encefalo può consistere in una meningite lieve o in un'encefalite grave. Gli arbovirus che causano l'encefalite sono stati classificati in quattro gruppi: encefalite equina americana, encefalite complessa giapponese, encefalite da zecche, encefalite della California. La febbre gialla è dovuta al virus della febbre amarillica o gialla e progredisce in due fasi: una fase rossa congestizia, con eritema diffuso e iperemia della congiuntiva, seguita da una fase gialla con insufficienza epatocellulare. La mortalità è elevata. Non sono disponibili farmaci efficaci contro il virus, anche se il vaccino antiamarillico protegge dal virus per 10 anni. Il vaccino è fondamentale per prevenire questa malattia grave e il suo impiego è regolato da leggi internazionali. Al momento sono in corso ricerche per sviluppare un vaccino contro il virus del Nilo occidentale, in quanto fino ad oggi gli antivirali si sono dimostrati inefficaci in vitro. *Autore: Dott. E. Aslangul (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Febbre da morso di ratto

ORPHA31205

La febbre da morso di ratto (RBF) è una zoonosi batterica sistemica, che insorge nei soggetti morsi o graffiati dai ratti infettati dallo *Streptobacillus moniliformis* e dallo *Spirillum minus*. È caratterizzata da febbre elevata, rash cutaneo sugli arti e artralgia. La maggior parte dei casi negli USA è dovuta allo *Streptobacillus moniliformis* (febbre da morso di ratto con infezione da streptobacillo), mentre in Asia la malattia è soprattutto dovuta allo *Spirillum minus* (febbre spirillare da morso di ratto; si vedano questi termini). L'incidenza esatta non è nota. Il quadro clinico comprende la febbre elevata, seguita da cefalea, brividi, vomito, rash cutaneo sul palmo delle mani e sulla pianta dei piedi e la poliartrite simmetrica delle articolazioni, che di solito limita il movimento. La RBF può essere anche contratta attraverso il contatto con altri ospiti dello *Streptobacillus moniliformis* e dello *Spirillum minus*, come i gerbilli, i topi e gli scoiattoli. In rari casi, la malattia viene trasmessa dagli animali ospiti, come i cani, i gatti e i furetti. La diagnosi si basa soprattutto sui sintomi clinici, sul precedente accertamento di un morso di ratto, sul decorso clinico e sulla crescita degli agenti patogeni nelle colture ottenute dal sangue, dal liquido sinoviale o dai tessuti della ferita. La diagnosi differenziale si pone con la febbre di Haverhill (dovuta allo *Streptobacillus moniliformis*, ma trasmessa attraverso l'ingestione di acqua, latte o cibo contaminati da escrementi di ratti) e con diverse infezioni virali e batteriche (malattia di Lyme, leptospirosi, brucellosi, febbre maculosa delle Montagne Rocciose; si vedano questi termini; malattie dovute allo *Streptococcus pyogenes* e associate allo *Streptococcus pyogenes*, infezione da *Staphylococcus aureus*, gonorrea disseminata, meningococcemia, esantemi virali e sifilide secondaria). La presa in carico richiede un approccio profilattico (evitare il contatto diretto o indiretto con gli animali ospiti) e terapeutico (trattamento locale e terapia antimicrobica). Il trattamento antibiotico più efficace consiste nella somministrazione di penicillina G nei pazienti non allergici e di tetraciclina e streptomina nei pazienti allergici alla penicillina. La prognosi è eccellente se la malattia viene trattata. Se non viene trattata, la RBF presenta un tasso di mortalità di circa il 10%, a causa delle complicazioni. *Autore: Dott. F. Trémolières (agosto 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Febbre emorragica da virus Ebola

Vedere: Febbre emorragica virale

Febbre emorragica virale

ORPHA341

Le febbri emorragiche virali sono un gruppo di infezioni virali contagiose, scoperte di recente, caratterizzate da emorragie gravi, multiple e spesso fatali. Le febbri emorragiche africane comprendono la febbre da virus Lassa, nota dal 1969, la malattia di Marburg, descritta per la prima volta nel 1967, e la febbre da virus Ebola, scoperta nel 1976. Le febbri emorragiche possono essere causate anche da altri virus (ad esempio, febbre da arbovirus; si veda questo termine). Il serbatoio di infezione della febbre da virus Lassa è un roditore che trasmette il virus all'uomo in modo diretto, senza utilizzare un vettore. Dopo un periodo di incubazione di 7 giorni, compaiono febbre e faringite emorragica ulcerativa, seguite da pleuropolmonite. La malattia evolve nella remissione spontanea o in un'emorragia polmonare o digestiva profusa, che porta al decesso nel 35-70% dei casi. I virus Ebola e Marburg appartengono alla famiglia dei Filoviridae virali e i loro serbatoi di infezione non sono noti. Il primo focolaio epidemico di Marburg è stato descritto in un gruppo di cercopithecidi verdi importati dall'Uganda. Il virus Ebola è responsabile di epidemie mortali circoscritte all'Africa centrale. Il contagio tra gli uomini avviene soprattutto per contatto diretto con la malattia o con prodotti biologici infettati, piuttosto che attraverso le vie respiratorie. I sintomi clinici si evidenziano dopo un'incubazione di 4-16 giorni, che, nella fase iniziale, comprende la febbre, la cefalalgia, la mialgia e la soffusione congiuntivale. In seguito si evidenziano i sintomi digestivi, con nausea, vomito e diarrea, associati a leucotrombocitopenia. La fase successiva è caratterizzata da emorragie nasali, intestinali o genitali. Le alterazioni biologiche comprendono l'aumento isolato delle transaminasi e i segni della coagulazione intravasale disseminata. La malattia di solito è fatale dopo pochi giorni. Il trattamento è sintomatico. La prevenzione secondaria interna in ospedale si basa sulla stretta quarantena dei pazienti affetti. È una malattia a dichiarazione internazionale obbligatoria. *Autore: Dott. E. Aslangul (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Febbre Iberniana familiare

Vedere: Sindrome TRAPS

Febbre mediterranea familiare

ORPHA342

MIM: 134610

La febbre mediterranea familiare (FMF) si manifesta con brevi episodi febbrili che insorgono a intervalli variabili con dolori intermittenti di tipo addominale, toracico, articolare e/o cutaneo, accompagnati dal possibile sviluppo di amiloidosi renale. Questa malattia colpisce soprattutto i soggetti originari dell'area del Mediterraneo. La familiarità si riscontra sempre meno frequentemente, a causa del carattere ereditario recessivo della malattia e della presenza di nuclei familiari sempre più piccoli. Anche se la malattia è a trasmissione autosomica recessiva, gli attacchi possono essere scatenati anche da fattori ambientali: stress, affaticamento, infezioni. Il gene responsabile codifica per la marenostrina/pirica (MEFV; 16p13.3), espressa nei granulociti, monociti ed eosinofili. La diagnosi si effettua per esclusione. Attualmente la diagnosi genetica è possibile in molti laboratori d'Europa. È disponibile un trattamento molto efficace: la colchicina (da 1 a 2 mg/die per tutta la vita). Il meccanismo di azione di questa sostanza non è noto, ma è in grado di inibire gli attacchi o di prolungarne gli intervalli nel 90% dei pazienti. Ai pazienti che presentano la forma resistente alla colchicina viene prescritto l'alfa-interferone. *Autore: Dott. I. Touitou (dicembre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della febbre mediterranea familiare

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA

Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi immunologica della febbre mediterranea familiare

Polispecialistico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Diagnosi molecolare della febbre mediterranea familiare (gene MEFV)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della febbre mediterranea familiare (geni MEFV e TNFRSF1A)

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO

Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare della febbre mediterranea familiare (gene MEFV)

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Dr. CARRABBA Maria, Dr. FABIO Giovanna, Sig.ra ZARANTONELLO Marina

Diagnosi molecolare della febbre mediterranea familiare (gene MEFV)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA

Pr. MERLINI Giampaolo, Dr. OBICI Laura

Diagnosi molecolare della febbre mediterranea familiare (gene MEFV)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della febbre mediterranea familiare (gene MEFV)

Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie" - Azienda Sanitaria di Matera (ASM), MATERA

Dr. CASCONI Agostino, Dr. DELL'EDERA Domenico

Diagnosi molecolare delle sindromi autoinfiammatorie (geni MEFV, MVK e TNFRSF1A)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, PARMA

Dr. MARTORANA Davide, Pr. NERI Tauro Maria

Diagnosi molecolare delle febbri periodiche

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della febbre mediterranea familiare

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della febbre mediterranea familiare

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

AIFP - Associazione Italiana Febbri Periodiche

Febbre periodica, autosomica dominante

Vedere: Sindrome TRAPS

Febbre Q

ORPHA781

La febbre Q (che indica febbre "Query") è una zoonosi dovuta alla *Coxiella burnetii*, un piccolo batterio gram-negativo intracellulare obbligato, appartenente al sottogruppo gamma dei proteobatteri. È presente in tutto il mondo, in particolare in ambito rurale. Il primo focolaio è rappresentato dai bovini, dalle capre e dalle pecore, e in percentuale minore, dai gatti e dai cani. Gli animali infetti possono provocare contaminazione batterica attraverso la placenta, le urine, le feci o il latte. Quindi le persone esposte a un rischio più elevato sono quelle a contatto con il bestiame e il perso-

nale di laboratorio. La trasmissione tra gli umani è probabilmente molto rara. La contaminazione dell'uomo avviene soprattutto con l'inalazione. Dopo un periodo di incubazione che dura da 1 a 3 settimane, si possono manifestare tre quadri clinici: asintomatico (60% dei casi), acuto (circa il 40%) e, raramente, cronico (0,2%). I segni clinici della febbre Q comprendono febbre elevata, occasionalmente cefalee prolungate, mialgia e affaticamento. I sintomi viscerali comprendono in particolare la polmonite atipica e l'epatite granulomatosa. Meno comuni sono la pericardite, la meningocoele e la miocardite, che possono compromettere la vita del paziente. L'endocardite è il segno clinico più frequente della febbre Q cronica, che si manifesta quasi esclusivamente nei pazienti con anomalie delle valvole cardiache (oltre il 90%) o nei pazienti immuno-compromessi (pazienti trapiantati, pazienti affetti da cancro, linfoma, AIDS ecc.). Sono frequenti anche i sintomi di tipo immunologico o embolico (vasculite, glomerulonefrite). L'endocardite da febbre Q è difficile da diagnosticare a causa delle piccole dimensioni delle lesioni vegetative, poco visibili con l'ecocardiogramma, e per la frequente negatività dell'emocoltura. I criteri di Duke possono essere utili per la diagnosi. Le infezioni intrauterine sono una complicanza classica della febbre Q e possono causare prematurità e aborto spontaneo. La diagnosi di laboratorio e il monitoraggio si basano sulla sierologia (antigene anti-fase II nella febbre Q acuta e antigene anti-fase I nella febbre Q cronica). L'isolamento del batterio *Coxiella burnetii* con coltura e PCR (reazione di polimerizzazione a catena) è meno utilizzato. Nei soggetti a rischio sono indicate misure profilattiche (misure igieniche o vaccinazione). Il trattamento si basa sulla somministrazione di doxiciclina per 2 settimane o per diversi mesi o anni in caso di endocardite (in associazione a un antibiotico o alla cloroquina). *Autore: Dott. P. Bartolucci (settembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Febbre reumatica

ORPHA3099

MIM: 268240

La febbre reumatica (RF) è una malattia infiammatoria multisistemica, che si manifesta come sequela tardiva della faringite da streptococco di gruppo A. Può coinvolgere il tessuto connettivo del cuore, delle articolazioni, della cute e dei vasi. Nei Paesi in via di sviluppo, la febbre reumatica è endemica ed è tuttora una delle cause principali di patologia cardiovascolare acquisita. È una causa importante di mortalità tra le persone di età inferiore ai 50 anni; la sua incidenza annuale è 100-200 volte superiore a quella osservata nei Paesi industrializzati. La poliartrite migratoria con febbre è spesso il segno d'esordio. L'artrite è presente solo nel 75% dei pazienti. Le articolazioni maggiormente colpite sono le ginocchia, le caviglie, i gomiti, i polsi e, molto più raramente, le anche e le piccole articolazioni delle mani e dei piedi. Il carattere migratorio dell'artrite e l'intensità del dolore suggeriscono la diagnosi di RF; le lesioni non sempre sono bilaterali e simmetriche. La cardite si manifesta precocemente (nelle prime 3 settimane), ma non è costante: nel 50% dei casi viene riscontrata all'esame clinico e nel 70% attraverso l'ecocardiografia. La cardite può manifestarsi durante qualsiasi attacco della malattia. L'endocardite è sempre presente e può rappresentare l'espressione più grave di una infezione da GABHS (streptococco beta-emolitico di gruppo A) ed esita quasi sempre in una malattia cardiaca reumatica permanente. Il trattamento della RF dipende dalla sintomatologia. La febbre, il dolore e la tumefazione articolare sono di solito trattati con aspirina. Tutti i pazienti dovrebbero essere trattati con una somministrazione di penicillina per 10 giorni (o un antibiotico alternativo nei casi di allergia alla penicillina). Devono essere prescritti antibiotici profilattici per prevenire le infezioni recidivanti da GABHS, che possono causare la ricorrenza dei sintomi. Il trattamento antibiotico consiste nella somministrazione intramuscolare di penicillina, ogni 3-4

settimane, oppure di compresse di penicillina due volte al giorno. Occasionalmente possono essere indicati altri antibiotici. La cura con antibiotici dovrebbe essere prolungata fino all'età adulta, nei bambini senza cardite, e per tutta la vita nei pazienti con cardite. *Autore: Dott. C. Weil-Olivier (gennaio 2004)*.

Associazioni

ARMN - Associazione per le Malattie Reumatiche Infantili
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Febbre ricorrente

ORPHA91547

La febbre ricorrente è un'infezione causata dai batteri del genere *Borrelia*, esclusi quelli responsabili della malattia di Lyme (si veda questo termine) che appartiene al complesso della *Borrelia burgdorferi*. La febbre ricorrente trasmessa dai pidocchi è una malattia diffusa in tutto il mondo, ma espressa soprattutto nelle regioni all'interno di Paesi in via di sviluppo. Si manifesta in Africa, nelle regioni del Mediterraneo, in Asia e in America. Nei Paesi del Nord Europa sono stati osservati solo un paio di casi significativi. La malattia è caratterizzata da febbri cicliche (alternanza di febbri improvvise seguite da remissione), associate ad uno stato generale di malessere con altre rare complicazioni (cardiache, neurologiche o sintomi oculari ed emorragie). La malattia può essere epidemica, trasmessa da branchiuri, o endemica, trasmessa dalle zecche molli (*Ornithodoros* e *Argas*). La diagnosi si basa sull'esame diretto delle macchie ematiche e l'analisi mediante PCR dei campioni di sangue. La principale diagnosi differenziale si pone con la malaria. Il trattamento con antibiotici (ciclini) è efficace. La prevenzione consiste nell'eradicazione del vettore nell'ospite. *Autori: Dott. M. Cornet e Dott. E. Ferquel (ottobre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Febbre spirillare da morso di ratto

ORPHA99903

La febbre spirillare da morso di ratto (RBF spirillare), nota anche come Sodoku (termine giapponese in cui 'so' significa ratto e 'doku' veleno), è dovuta a un bacillo Gram-negativo, lo *Spirillum minus*, ed è trasmessa all'uomo attraverso i morsi e i graffi dei ratti. La malattia è presente prevalentemente in Asia. L'incidenza esatta non è nota. Il morso di solito è piccolo e guarisce velocemente. Tuttavia, dopo un periodo di incubazione, che oscilla tra 14 e 18 giorni, il sito del morso diventa edematoso e doloroso infiammandosi e indurendosi, con la possibilità di ulcerarsi. All'infiammazione fanno seguito la febbre, il vomito, i brividi e la linfoadenopatia locale. Nel 50% dei casi, compare un rash maculare e, in rari casi, si osservano articolazioni gonfie, arrossate e dolorose. Occasionalmente sono presenti diarrea, vomito, nevralgie e complicazioni, come la endo- e la miocardite, l'epatite e la meningite. Lo *Spirillum minus* è presente nella saliva dei ratti e viene trasmesso solo attraverso i morsi e i graffi. Sono stati osservati pochi casi di trasmissione attraverso altri animali (scimmie, topi). In assenza di un morso evidente, la diagnosi si basa solo sull'identificazione del germe. Tuttavia, la sua individuazione è difficile, a causa della scarsa crescita in coltura. La diagnosi differenziale si pone con la RBF da streptobacillo e la febbre di Haverhill (si vedano questi termini) e con diverse infezioni batteriche e virali (malattia di Lyme, leptospirosi, brucellosi, febbre maculosa delle Montagne Rocciose, malaria, febbre tifoide - si vedano questi termini - malattie da *Streptococcus pyogenes* e associate a *Streptococcus pyogenes*, infezione da *Staphylococcus aureus*, gonorrea disseminata, meningococcemia, esantemi virali, sifilide secondaria, virus di Epstein-Barr e coxsackievirus). La presa in carico richiede un approccio profilattico (evitare il contatto diretto o indiretto con gli animali ospiti) e terapeutico (trattamento locale e terapia antimicrobica). Il trattamento di questa forma di RBF si basa soprattutto sulla somministrazione di penicillina G. Non è nota una sua sensibilità nei confronti di

altri antibiotici. In assenza di trattamento, i sintomi scompaiono nell'arco di 3-4 giorni, ma si possono verificare nuovi episodi dopo 3-10 giorni. La lesione iniziale può necrotizzare e desquamare. Le ricadute possono ripetersi per un anno, anche se i sintomi di solito scompaiono dopo 2 mesi. Se non viene trattata, la RBF ha un tasso di mortalità del 6,5%, a causa delle complicazioni. *Autore: Dott. F. Trémolières (agosto 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Febbre streptobacillare da morso di ratto

ORPHA99905

La febbre streptobacillare da morso di ratto (RBF streptobacillare) è una zoonosi sistemica dovuta a un batterio aerobico Gram-negativo, *Streptobacillus moniliformis*, ed è trasmessa all'uomo attraverso i morsi e i graffi dei ratti infetti. La malattia è diffusa in tutto il mondo, ma non è nota l'incidenza esatta. La febbre elevata (superiore ai 40 °C) è il primo segno dell'infezione (2-7 giorni dopo il morso), ed è seguita immediatamente da brividi, cefalea, nausea e vomito. La RBF streptobacillare si associa anche a rash purpurici e morbiliformi sugli arti (in particolare, sul palmo delle mani e sulla pianta dei piedi) e, occasionalmente, a vescicole emorragiche che tendono a desquamare sulle mani e sui piedi. Può essere presente una poliartralgia migratoria delle articolazioni che, di solito, limita i movimenti. Il morso in genere guarisce velocemente. In rari casi, sono state descritte alcune complicazioni, come l'endocardite, la pericardite, la miocardite, la diarrea e le alterazioni degenerative nei reni e nel fegato. La malattia di solito si contrae attraverso i morsi dei ratti infetti o, meno spesso, attraverso gli ospiti dello *Streptobacillus moniliformis* (gerbilli, scoiattoli ecc.). Può essere trasmessa anche con l'ingestione di acqua, latte o cibo contaminati con escrementi di ratto. In questi casi la malattia contratta viene definita febbre di Haverhill. Lo *Streptobacillus moniliformis* si concentra in particolare nella faringe dei ratti, ma è stato osservato anche nelle colture di sangue e negli essudati cutanei o artritici. La diagnosi si basa sulla coltura batterica, sul profilo degli acidi grassi ottenuto mediante gas-cromatografia liquida, sull'identificazione di anticorpi nel sangue (anticorpi agglutinanti che compaiono dopo il decimo giorno) e, in minor misura, sull'identificazione molecolare del batterio. La diagnosi differenziale si pone con la RBF spirillare (Sodoku - si veda questo termine) e con alcune infezioni virali e batteriche (malattia di Lyme, leptospirosi, brucellosi, febbre maculosa delle Montagne Rocciose, malaria, febbre tifoidea - si vedano questi termini - malattie da *Streptococcus pyogenes* e associate allo *Streptococcus pyogenes*, infezione da *Staphylococcus aureus*, gonorrea disseminata, meningococcemia, esantemi virali, sifilide secondaria, virus di Epstein-Barr e coxsackievirus). La presa in carico richiede un approccio profilattico (evitare il contatto diretto o indiretto con gli animali ospiti) e terapeutico (trattamento locale e terapia antimicrobica). Il trattamento antibiotico più efficace consiste nella somministrazione della penicillina G ai pazienti non allergici e della tetraciclina e della streptomina ai pazienti allergici alla penicillina. La prognosi è eccellente se la malattia è trattata. Se non è trattata, la RBF streptobacillare ha un tasso di mortalità del 13%, a causa delle complicazioni. *Autore: Dott. F. Trémolières (agosto 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Femore bifido - ectrodattilia - monodattilia

Vedere: Complesso di Gollop-Wolfgang

Fenilchetonuria

ORPHA716

MIM: 261600

La fenilchetonuria classica (PKU) è una malattia metabolica ereditaria che, in mancanza di trattamento a partire dalle prime settimane di vita, comporta ritardo mentale e problemi neurologici. I pazienti possono avere uno sviluppo e una attesa di vita normali quando viene instaurato precocemente uno stretto regime alimentare, che deve essere osservato rigorosamente. La malattia origina dall'assenza di un enzima, la fenilalanina idrossilasi, che converte l'aminoacido essenziale, la fenilalanina, in un altro aminoacido, la tirosina. La mancata conversione provoca un accumulo di fenilalanina. Attraverso un meccanismo non ancora chiarito, l'eccesso di fenilalanina diventa tossico per il sistema nervoso centrale. Non tutti i bambini presentano lo stesso grado di deficit enzimatico e alcuni hanno un'attività enzimatica residua, che consente di mantenere un regime alimentare più libero, mentre altri devono seguire un regime più rigoroso. Il regime dietetico deve essere adattato ai bisogni specifici di ciascun bambino, secondo un programma di trattamento che deve essere demandato allo specialista. I risultati estremamente positivi del trattamento precoce hanno portato la maggior parte dei Paesi ad attuare lo screening neonatale della PKU. Il regime tende a eliminare tutti i cibi ad alto apporto proteico, dato che tutte le proteine contengono fenilalanina. Viene utilizzata una formula sintetica come sostitutivo nutrizionale per i cibi eliminati. Il regime dietetico deve essere seguito per tutta la vita, allo scopo di mantenere il livello ematico di fenilalanina tra 2 e 6 mg/dl, soprattutto durante l'infanzia. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2005)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della fenilchetonuria (dosaggio della fenilalanina con metodo chimico)

Università degli Studi "Magna Grecia", CATANZARO
Dr. MARASCO Onorina, Pr. PARLATO Giuseppe,
Dr. SCOZZAFAVA Giovanna

Diagnosi biochimica della fenilchetonuria

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica e molecolare della fenilchetonuria (gene PAH)

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Pr. CARDUCCI Carla, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi molecolare della fenilchetonuria

Croce Rossa Italiana, ROMA
Dr. ANGELONI Ulrico, Dr. LELLI Alessandra

Diagnosi biochimica della fenilchetonuria tipica e atipica

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle aminoacidopatie (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Screening neonatale biochimico della fenilchetonuria e delle iperfenilalaninemie

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. LORINI Renata

Diagnosi molecolare delle fenilchetonuria

Azienda Ospedaliera San Paolo, MILANO
Dr. BIONDI Maria Luisa, Pr. MELZI D'ERIL Gian Vico

Diagnosi biochimica della fenilchetonuria e delle iperfenilalaninemie

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica della fenilchetonuria

Ospedale Santa Croce, FANO (PU)
Dr. BURRONI Massimo, Dr. CIATTI Renzo, Dr. STOPPIONI Vera

Diagnosi biochimica e molecolare della fenilchetonuria tipica e atipica

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'iperfenilalaninemia materna e moderata

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare della fenilchetonuria (gene PAH)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della fenilchetonuria (pterine urinarie, dosaggio fenilalanina, tirosina, profilo acilcarnitine)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare della fenilchetonuria

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio - Università "Magna Grecia" di Catanzaro, CATANZARO
Dr. BONAPACE Giuseppe, Dr. CONCOLINO Daniela,
Dr. MORICCA Maria Teresa

Diagnosi molecolare della fenilchetonuria

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare della fenilchetonuria

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della fenilchetonuria

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)
Dr. CALI Francesco, Pr. ROMANO Valentino

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Fenilchetonuria, tipo 2

Vedere: Deficit di diidropteridina reductasi

Feocromocitoma e paraganglioma secernenti

ORPHA717

MIM: 115310

I tumori che producono catecolamine possono svilupparsi nella midollare delle ghiandole surrenali (feocromocitomi) o nelle cellule cromaffini, al di fuori del surrene (paragangliomi secernenti). La loro prevalenza è circa 0,1% nei pazienti con ipertensione e 4% nei pazienti che presentano un tumore dei surreni diagnosticato casualmente. L'aumento della produzione di catecolamine produce sintomi (in particolare cefalee, palpitazioni e sudorazione eccessiva) e segni clinici (in particolare ipertensione, perdita di peso e diabete), che riflettono gli effetti dell'epinefrina e della norepinefrina sui recettori alfa- e beta-adrenergici. I tumori che producono catecolamine simulano quadri clinici parossistici con ipertensione e/o disturbi del ritmo cardiaco, compresi gli attacchi di panico, nei quali l'attivazione del sistema simpatico legata all'ansia

riproduce gli stessi segni e sintomi. Questi tumori possono essere sporadici oppure fanno parte di una delle seguenti malattie genetiche: feocromocitoma/paraganglioma familiare, neoplasia endocrina multipla tipo 2, neurofibromatosi tipo 1 e malattia di Von Hippel-Lindau (si vedano questi termini). I casi familiari vengono diagnosticati più precocemente e sono più spesso bilaterali e recidivanti, rispetto ai casi sporadici. L'esame più specifico ed efficace per il tumore è la rilevazione delle metanefrine plasmatiche e urinarie. Il tumore può essere localizzato con la TAC, la risonanza magnetica e la scintigrafia con metaiodobenzilguanidina. Il trattamento si basa sulla rimozione del tumore, di solito mediante chirurgia laparoscopica. Circa il 10% dei tumori è maligno all'esordio oppure diventa maligno durante il follow-up, quando la malignità viene definita in base alla presenza di linfonodi, metastasi viscerali o ossee. La ricorrenza e la malignità sono molto più comuni nei tumori di grosse dimensioni o in quelli localizzati al di fuori dei surreni. I pazienti e in particolare quelli con tumori familiari o extrasurreni, devono essere seguiti per tutta la vita. *Autori: Prof. P.F. Plouin e Dott. A.P. Gimenez-Roqueplo (dicembre 2006)*. Tratto da Pheochromocytomas and secreting paragangliomas. Orphanet J Rare Dis. 2006;1:49.

Laboratori

Diagnosi molecolare del feocromocitoma (geni RET, VHL, SDHB, SDHC, SDHD)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Pr. CASTELLANO Maurizio, Dr. MORI Luigi, Dr. PANAROTTO Alessandra

Diagnosi molecolare del paraganglioma familiare (geni SDHB, SDHC, SDHD)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Pr. CASTELLANO Maurizio, Dr. MORI Luigi, Dr. PANAROTTO Alessandra

Diagnosi molecolare del feocromocitoma-paraganglioma familiare (geni SDHB, SDHC e SDHD)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Diagnosi biochimica del feocromocitoma

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. GARRUBBA Maria, Dr. PILERI Mauro, Pr. SANTINI Stefano

Diagnosi molecolare del feocromocitoma-paraganglioma familiare

Istituto Oncologico Veneto IRCCS, PADOVA

Pr. OPOCHER Giuseppe, Dr. SCHIAVI Francesca

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Ferritinopatia ereditaria

Vedere: Neuroferritinopatia

Fibrillazione ventricolare idiopatica

Vedere: Sindrome di Brugada

Fibrocondrogenesi

ORPHA2021

MIM: 228520

La fibrocondrogenesi è una rara condrodiplosia rizomelica letale nel neonato. Sono stati descritti 11 casi. La facies è caratteristica, con occhi prominenti, volto piatto, naso piatto e piccolo con narici anteverse e bocca piccola con labbro superiore lungo. Possono essere presenti palatoschisi, micrognazia e lingua bifida. Gli arti mostrano un accorciamento marcato di tutti i segmenti, mentre le mani e i piedi sono relativamente

normali. Non sono state riportate anomalie interne, oltre l'onfalocoele. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. È stata riportata la ricorrenza tra consanguinei, con interessamento di entrambi i sessi e concordanza tra gemelli maschi affetti. *Autore Prof. L. Al-Gazali (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Fibrodiplosia muscolare arteriosa

ORPHA336

MIM: 135580

La fibrodiplosia muscolare arteriosa è una patologia vascolare che riguarda essenzialmente donne giovani (dai 20 ai 50 anni). Si tratta di un'arteriopatia sistemica, non aterosclerotica e non infiammatoria, che colpisce le arterie muscolari di medio calibro, nella maggior parte dei casi renali e/o cerebrali, la cui origine resta sconosciuta. Si distinguono diversi tipi istologici con differenti caratteristiche angiografiche. La forma anatomica più frequente è quella mediale (70% dei casi). Il suo caratteristico aspetto angiografico, detto "a collana di perle", corrisponde a una successione di dilatazioni e di stenosi arteriose sovrapposte. La forma perimediale (20%) presenta lo stesso aspetto angiografico, dovuto a zone di stenosi senza aneurismi. Le forme interne producono stenosi generalmente uniche e simili alle stenosi aterosclerotiche nel loro aspetto angiografico; quanto alle forme periaortiche, ancora più rare, esse sono caratterizzate dalla formazione di un involucro fibroso attorno all'arteria. In caso di interessamento renale, questa arteriopatia si manifesta con ipertensione arteriosa (rappresenta il 15-20% dei casi di ipertensione arteriosa renovascolare) oppure con un episodio vascolare cerebrale (in particolare aneurismatico). In più del 50% dei casi, la scoperta di una lesione renale o cerebrale significativa conduce alla scoperta di lesioni contralaterali e/o a livello di altre sedi arteriose, il che sottolinea il carattere spesso asintomatico delle lesioni. In più del 10% dei casi questa patologia sembra essere di tipo ereditario. La diagnosi viene stabilita mediante angiografia, sulla base di anomalie tipiche. Attualmente non è stato identificato nessun gene responsabile. Alcune manifestazioni morbide sono state ricollegate alla neurofibromatosi tipo 1 e al feocromocitoma. Il trattamento si basa sulla rivascolarizzazione che attualmente viene effettuata, nella maggior parte dei casi, attraverso angioplastica percutanea o, più raramente, mediante intervento chirurgico. *Autore: Prof. X. Jeunemaitre (ottobre 2001)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Fibrodiplosia ossificante progressiva

ORPHA337

MIM: 135100

La fibrodiplosia ossificante progressiva (FOP) è una rarissima malattia autosomica dominante del tessuto connettivo, caratterizzata da malformazioni congenite degli alluci e da osteogenesi eterotopica, disabilitante, progressiva con localizzazioni anatomiche prevedibili. La formazione di osso eterotopico porta all'anchilosio debilitante e progressiva del tronco, degli arti e della mandibola. Il meccanismo di formazione dell'osso, a livello dei muscoli, dei tendini e dei legamenti, non è ancora chiaro, anche se si ritiene che le proteine morfogenetiche dell'osso (BMP), in particolare BMP4, abbiano un ruolo diretto o indiretto. La comprensione dei difetti genetici è complicata dalla scarsa disponibilità di famiglie multigenerazionali. Inoltre, recenti studi di linkage suggeriscono un certo livello di eterogeneità. La consulenza genetica della FOP è difficile, per la mancanza di marcatori biologici o di studi di linkage affidabili. Cionondimeno, il rischio di avere un secondo figlio affetto, per una famiglia nella quale è presente un caso sporadico, è comunque trascurabile. Il trattamento è essenzialmente preventivo ed è rivolto a ridurre i traumi, le cadute e le complicazioni iatrogene. *Autore: Prof. J.A. Urtizberea (novembre 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della fibrodisplasia ossificante progressiva (gene ACVR1)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. CECCHERINI Isabella, Pr. RAVAZZOLO Roberto

Associazioni

FOP ITALIA - ONLUS

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Fibroelastosi endomiocardica

ORPHA2022

MIM: 226000

La fibroelastosi endomiocardica causa insufficienza cardiaca inspiegabile nel bambino. Consiste nell'ispessimento diffuso dell'endocardio che provoca, nella maggior parte dei casi, una miocardiopatia dilatativa, meno frequentemente restrittiva. Può essere primitiva o secondaria ad un'altra cardiopatia, in particolare una stenosi o un'atriasia dell'aorta. L'incidenza è stimata in 1/5.000 nati. Nella maggior parte dei casi, la fibroelastosi endomiocardica viene diagnosticata tra i 3 e i 6 mesi di vita. L'insufficienza cardiaca può essere acuta, a prognosi grave, oppure cronica. La forma primitiva è spesso sporadica, ma il 10% dei casi è familiare e può essere trasmesso con modello autosomico dominante, autosomico recessivo oppure legato all'X. Nei casi sporadici la causa della malattia non è nota: potrebbe trattarsi di un'infezione virale prenatale, un'ischemia subendocardica o una anomalia metabolica. La terapia è quella dell'insufficienza cardiaca. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Fibrofolliculoma con tricodiscoma e acrocordoni

Vedere: Sindrome di Birt-Hogg-Dubé

Fibrofolliculomi multipli familiari

ORPHA338

Il fibrofolliculoma multiplo familiare è una genodermatosi caratterizzata da amartomi multipli dei follicoli capillari. È stata descritta nella sola famiglia. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Fibromatosi gengivale - sordità

ORPHA2027

MIM: 135550

Questa sindrome è caratterizzata da fibromatosi delle gengive associata alla perdita progressiva dell'udito di tipo neurosensoriale. È stata descritta in 2 famiglie (con almeno 16 soggetti affetti su 5 generazioni in una famiglia e 5 soggetti su 3 generazioni nell'altra). La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Fibromatosi ialina giovanile

ORPHA2028

MIM: 228600

La fibromatosi ialina giovanile (JHF) è una malattia rara a trasmissione autosomica recessiva, a esordio nell'infanzia o nel periodo neonatale. È caratterizzata da lesioni cutanee papulonodulari, presenza di masse nei tessuti molli, ipertrofia gengivale e contratture in flessione delle grandi articolazioni. I criteri diagnostici evocatori sono i fibromi multipli, ialini, sottocutanei, i tumori cutanei filamentosi, la fibromatosi gengivale, le contrat-

ture muscolari delle estremità e le distruzioni ossee multiple, di tipo osteolitico. Lo sviluppo mentale e le aspettative di vita sono normali. Non sembra esistere, apparentemente, una predilezione etnica, dato che i 40-50 casi descritti provengono da diverse popolazioni. Al momento, non è disponibile un trattamento in grado di agire sulla causa della JHF. L'escissione dei tumori del derma è indicata per ragioni estetiche e funzionali. L'escissione completa dovrebbe essere effettuata quando inizia il loro sviluppo. Il gene della JHF è stato mappato sul cromosoma 4q21 e recentemente è stato identificato il suo prodotto, una proteina della morfogenesi capillare 2 (CMG2), responsabile sia della JHF che di una condizione correlata, la ialinosi sistemica infantile (ISH). CMG2 è una proteina transmembrana, che viene indotta durante la morfogenesi capillare che lega la laminina e il collagene tipo IV, attraverso il dominio di von Willebrand A (vWA), suggerendo che la modificazione dell'assemblaggio della matrice della membrana basale sia la causa della deposizione ialina perivascolare, caratteristica di queste condizioni. *Autore: Dott. N. Rahman (marzo 2005)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Fibromialgia

ORPHA41842

La fibromialgia è caratterizzata da dolori cronici diffusi, affaticamento intenso e disturbi del sonno, che spesso si associano ad ansia o depressione. Nel 1992, l'OMS ha definito la fibromialgia una malattia reumatica. La fibromialgia non è una malattia rara: la prevalenza è stimata in 2-5% nella popolazione generale, anche se i dati dipendono dal tipo di studio e dalla popolazione considerata. La fibromialgia è più frequente nelle femmine rispetto ai maschi (4:1) e in molti casi l'esordio è tra i 30 e i 50 anni. I fattori scatenanti sono spesso i traumi psicologici o fisici. I dolori sono di solito diffusi, ma possono localizzarsi prevalentemente sulla colonna vertebrale o sulle articolazioni periferiche. Si associa spesso a sensazione di gonfiore, rigidità articolare e sintomi simili a quelli del reumatismo infiammatorio ai primi stadi. I dolori sono permanenti e tendono a peggiorare in risposta agli sforzi fisici, al freddo, all'umidità, allo stress e all'insonnia. Il trattamento con i comuni analgesici non dà buoni risultati. Nel 90% dei pazienti sono presenti astenia e disturbi del sonno (sonno non ristoratore). Altri sintomi comprendono la sindrome dell'intestino irritabile, l'emicrania o la cefalea da tensione, i dolori pelvici, la sindrome della vescica irritabile, le disfunzioni a carico della mascella, la disautonomia con ipotensione ortostatica e i disturbi fisiologici (ansia, depressione, pessimismo, chinesifobia e deficit cognitivo). La causa della fibromialgia non è nota. La diagnosi si effettua in pazienti affetti da dolori diffusi persistenti almeno da 3 mesi e con almeno 11 punti di pressione dolorosa (su un totale di 18 siti specifici). È importante escludere le forme di reumatismo infiammatorio cronico (in particolare, la sindrome di Gougerot; si veda questo termine) e altre patologie associate ai dolori diffusi (come la malattia di Parkinson) e l'ipotiroidismo. La diagnosi di fibromialgia viene posta per esclusione, in quanto non si conoscono lesioni anatomiche o segni radiologici o biologici specifici. Il trattamento è sintomatico. I farmaci antinfiammatori nonsteroidici danno poco o nessun beneficio. Il tramadol cloridrato, alcuni anticonvulsivanti (come la gabapentina) e gli antidepressivi sono efficaci contro il dolore in alcuni pazienti. I farmaci ipnotici sono utili per il trattamento dei disturbi del sonno. La presa in carico comprende la terapia farmacologica, la fisioterapia con introduzione progressiva dell'attività fisica (nuoto, yoga, ginnastica posturale e aerobica) e la terapia cognitivo-comportamentale e di rilassamento. La fibromialgia è una malattia cronica di gravità variabile. Tuttavia, l'affaticamento e il dolore possono essere debilitanti e la prognosi può essere compromessa dalle numerose diagnosi errate. *Autore: Prof. F. Blotman (maggio 2007)*.

Associazioni

Associazione Nazionale Fibromialgia Stanchezza Cronica
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Fibrosi cistica

ORPHA586

MIM: 219700

La fibrosi cistica è la più frequente malattia genetica potenzialmente fatale tra i bambini Caucasici. È dovuta ad alterazioni della proteina CFTR, la cui funzione principale è quella di regolare il flusso idroelettrolitico transmembrana. Queste alterazioni determinano alterazioni nell'escrezione esocrina. L'assenza di una proteina CFTR funzionale a livello delle membrane delle cellule epiteliali comporta la produzione di sudore ad alto contenuto di sali (rischio di disidratazione iposodica) e una secrezione mucosa fortemente viscosa (che causa stasi, ostruzione e infezioni bronchiali). L'incidenza della malattia varia tra le popolazioni: è estremamente meno comune tra le popolazioni asiatiche e africane, rispetto a quelle dell'Europa e del Nord America, con differenze tra i vari Paesi. La prevalenza in Europa non è propriamente nota, ma è compresa tra 1/8.000 e 1/10.000 persone. La malattia è cronica e generalmente progressiva, con insorgenza, in genere, nella prima infanzia o, più raramente, alla nascita (ileo da meconio). Gli organi più colpiti sono l'apparato respiratorio (bronchite cronica), il pancreas (insufficienza pancreatica, diabete giovanile e, a volte, pancreatite) e, più raramente, l'intestino (ostruzione stercorale) o il fegato (cirrosi), anche se possono essere interessati tutti gli organi interni. La forma più comune di fibrosi cistica è caratterizzata da sintomi respiratori, problemi digestivi (steatorrea e/o costipazione) e difetti di crescita staturò-ponderale. La mortalità e la morbilità dipendono dall'estensione della lesione broncopulmonare. Una caratteristica costante è la sterilità nei maschi. Inoltre, sono state descritte forme a insorgenza tardiva, che generalmente sono monosintomatiche o scarsamente sintomatiche. Si tratta di una malattia monogenica, a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni nel gene CFTR (sul cromosoma 7). Sono state descritte più di 1.250 mutazioni. Circa il 70% dei casi è dovuto alla presenza dell'allele delta F508, mentre il 20% correla con altre 30 mutazioni più comuni. Non esiste una chiara correlazione genotipo-fenotipo. Il fenotipo può essere influenzato, oltre che dall'eterogeneità allelica e dalla presenza di mutazioni multiple nello stesso gene, anche dall'intervento di altri fattori, ambientali e geni modificatori. La diagnosi si basa sul test del sudore (concentrazione di cloro superiore a 60 mmol/L) ed è confermata con l'identificazione della mutazione nel gene CFTR. È disponibile il test neonatale, che permette la diagnosi nel 95% dei casi. La consulenza genetica è indicata per le coppie portatrici di mutazioni in eterozigosi (identificate dopo la nascita di un bimbo affetto da fibrosi cistica, in base all'anamnesi familiare positiva o successivamente all'identificazione di una mutazione in eterozigosi in un bambino sottoposto allo screening alla nascita). La diagnosi prenatale è possibile con l'analisi molecolare sui villi coriali, attorno alla decima settimana di amenorrea. Il trattamento è esclusivamente sintomatico e consiste nel posizionamento di un drenaggio bronchiale e nella somministrazione di antibiotici per le infezioni respiratorie, nella somministrazione di estratti pancreatici, vitamine e integratori energetici per i problemi digestivi e nutrizionali. Questo trattamento, che ha un buon rapporto costo-beneficio, ha significativamente migliorato la prognosi dei pazienti affetti da fibrosi cistica: nel 1960 la maggior parte dei pazienti moriva prima dei 5 anni di vita, mentre attualmente l'età media di sopravvivenza supera i 35 anni e l'età di vita attesa è 40 anni. Lo sviluppo di trattamenti eziologici associati a benefici complementari (approcci farmacologici o terapia genica) possono migliorare il trattamento sintomatico, mentre il test neonatale e lo sviluppo di centri di riferimento possono beneficiare del coordinamento della presa in carico. *Autore: Dott. G. Bellon (aprile 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio, CATANZARO
Dr. CONSARINO Caterina, Dr. GALATI Maria Concetta

Diagnosi immunologica della fibrosi cistica (dosaggio del tripsinogeno immunoreattivo-IRT)

Università degli Studi "Magna Grecia", CATANZARO
Dr. MARASCO Onorina, Pr. PARLATO Giuseppe,
Dr. SCOZZAFAVA Giovanna

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA
Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMÌ Corrado

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI
Dr. PEPE Nicola, Pr. POLISTINA Maria Teresa

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA
Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. MORGUTTI Marcello, Dr. PECILE Vanna

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Casa di Cura "Città di Udine", UDINE
Dr. PULPITO Luca

Diagnosi biochimica e molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Pr. CARDUCCI Carla

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

BIOS S.p.A., ROMA
Dr. D'AMBROSIO Anna, Pr. PERUZZI Giovanni

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Croce Rossa Italiana, ROMA
Dr. ANGELONI Ulrico, Dr. DELAROCHE Isabella

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

A.O. S. Andrea, ROMA
Pr. CHESSA Luciana, Dr. LULLI Patrizia, Dr. PIANE Maria

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Sapienza Università di Roma - Policlinico Universitario, ROMA
Pr. LUCARELLI Marco

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Screening neonatale biochimico della fibrosi cistica

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. LORINI Renata

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Fleming Research, ABBIATEGRASSO (MI)
Dr. STANGALINI Davide, Dr. STANGALINI Alberto

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Biodiversity, BRESCIA
Dr. ALBAROSA Ruth, Dr. MANTERO Giovanni

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)
Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Azienda Ospedaliera S. Anna, COMO
Dr. GIUDICI Carola, Dr. LINGERI Riccardo

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
Dr. PORCARO Luigi, Dr. SEIA Manuela

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Azienda Ospedaliera "San Paolo" - Università degli Studi di Milano, MILANO
Pr. BOSARI Silvano, Pr. COGGI Guido, Dr. GRAZIANI Daniela

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO
Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi biochimica della fibrosi cistica

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. *MELOTTI Davide*, Dr. *RAVAZZANI Valeria*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. *DALPRÀ Leda*, Pr. *PIPERNO Alberto*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA

Pr. *ARBUSTINI Eloisa*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

PROMEA S.p.A. Procreazione Medica Assistita, TORINO

Dr. *ARRIGONE Antonella*, Dr. *MARONGIU Antonella*,

Dr. *VOGLINO Gianfranco*

Diagnosi biochimica della fibrosi cistica

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. *BRACCO Guglielmo*, Dr. *PAGLIARDINI Severo*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Centro Associato "Pansini", MOLFETTA (BA)

Dr. *PANSINI Marino*, Dr. *PANSINI Nicola*, Dr. *PASCULLI Laura*

Anna Maria

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. *ZELANTE Leopoldo*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Dr. *MURRU Stefania*, Pr. *ROSATELLI Maria Cristina*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

A.O.U. Policlinico "G. Martino", MESSINA

Dr. *PROCOPIO Vincenzo*, Dr. *RIGOLI Luciana*, Pr. *SALPIETRO Carmelo*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Ospedale "La Misericordia", GROSSETO

Dr. *BARTOLOZZI Maurizio*, Dr. *CORTESI Ambra*, Dr. *ROSSI Maja*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. *BALDINOTTI Fulvia*, Dr. *SIMI Paolo*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Ospedale Civile, BASSANO DEL GRAPPA (VI)

Dr. *BONFANTE Aldo*, Dr. *SACCIOTTO Donatella*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

GENETICLAB Srl, NOVENTA VICENTINA (VI)

Dr. *LAPUCCI Cristina*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Ospedale Civile S.S. Giovanni e Paolo, VENEZIA

Dr. *BARTOLONI Lucia*, Dr. *GION Massimo*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona, VERONA

Dr. *BONIZZATO Alberto*, Dr. *CABRINI Giulio*, Dr. *DECHECCHI Maria Cristina*, Dr. *TAMANINI Anna*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA

Dr. *GUERCINI Nicola*, Dr. *MONTALDI Anna*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI

Pr. *PALKA Giandomenico*, Pr. *STUPIA Liborio*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie" - Azienda Sanitaria di Matera (ASM), MATERA

Dr. *CASCONI Agostino*, Dr. *DELLEDERA Domenico*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati, AVELLINO

Dr. *POLICE Maria Adalgisa*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. *CALCAGNO Giuseppe*, Pr. *SALVATORE Francesco*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Tecnobios Prenatale S.r.L., BOLOGNA

Dr. *RESTUCCIA Antonino*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. *FERLINI Alessandra*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, PARMA

Pr. *NERI Tauro Maria*, Dr. *SEBASTIO Paola*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA

Dr. *CROCI Gianfranco*, Dr. *FRANCHI Fabrizia*, Dr. *MARINELLI Maria*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE

Dr. *CROVATTO Marina*, Dr. *PIVETTA Barbara*, Dr. *TESSITORI Giovanni*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Pr. *DAMANTE Giuseppe*, Dr. *DELLO RUSSO Patrizia*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. *GRAMMATICO Paola*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. *BENGALA Mario*, Pr. *NOVELLI Giuseppe*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. *MINGARELLI Rita*, Dr. *TORRENTE Isabella*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA

Dr. *MESORACA Alvaro*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. *ANGIONI Adriano*, Dr. *LOMBARDO Antonietta*, Dr. *ROBERTI Maria Cristina*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. *FIORENTINO Francesco*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Istituto di Diagnostica Clinica Proda, ROMA

Dr. *FREZZA Katia*, Dr. *SABBADINI Guglielmo*, Dr. *TOZZI Carla*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

USI S.p.A., ROMA

Dr. *BARBARO Antonio Salvatore*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA

Pr. *BARLATI Sergio*, Dr. *MARCHINA Eleonora*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA

Dr. *CAVALLI Pietro*, Dr. *RIBOLI Barbara*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Azienda Ospedaliera - Ospedale Civile di Legnano, LEGNANO (MI)

Dr. *LOTZNIKER Milvia*, Dr. *PRIVITERA Orsola*, Dr. *STIOU Sabine*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. *CARRERA Paola*, Pr. *FERRARI Maurizio*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

IRCCS Istituto Clinico Humanitas, ROZZANO (MI)

Dr. *BETTIO Daniela*

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Ospedali Riuniti "Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi", ANCONA

Dr. PIERMATTEI Paola

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

BIOAESIS, JESI (AN)

Dr. BIANCHI Daniela, Dr. SIMONETTI Emanuela, Dr. TROZZI Caterina

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. ARDUINO Carlo, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI

Pr. ARMENIO Lucio, Dr. POLIZZINI Angela, Dr. SANTOSTASI Teresa

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)

Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)

Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (ricerca delle 32 principali mutazioni del gene CFTR)

LABOGEN S.a.S., CATANIA

Dr. GRILLO Agata

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA

Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. ANGIUS Antonella, Pr. FURBETTA Mario

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica

Arcella Analisi Mediche Biolab S.r.l., PADOVA

Dr. CAMURRI Lamberto, Dr. GASPARONI Gianluigi, Dr. LIPPI Elisabetta, Dr. PREGNOLATO Giovanna

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. SCARPA Maurizio, Pr. ZACCHELLO Franco

Diagnosi genetica preconcenzionale sul primo globulo polare (analisi dei microsatelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA

Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Diagnosi molecolare della fibrosi cistica (gene CFTR)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

PRANARCEM - Privata Associazione Nazionale per la Ricerca di Cure Efficaci contro la Mucoviscidiosi - ONLUS

Lega Italiana Fibrosi Cistica - ONLUS

ALFC - Associazione Laziale Fibrosi Cistica

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Fibrosi cistica del pancreas

Vedere: Fibrosi cistica

Fibrosi endomiocardica tropicale

ORPHA75565

La fibrosi endomiocardica tropicale (o FEMT di Davies) è una cardiopatia restrittiva caratterizzata da fibrosi dell'endocardio. La malattia si presenta quasi esclusivamente nelle regioni tropicali e subtropicali. È stata descritta per la prima volta in Uganda nel 1948 ed è la cardiopatia restrittiva più frequente in Africa. La prevalenza non è nota ma la malattia è estremamente rara in Europa. La fibrosi può colpire il ventricolo destro (causando adistolia associata a insufficienza della tricuspide) o il ventricolo sinistro (provocando insufficienza mitrale e ipertensione polmonare grave e precoce). La fibrosi può anche essere bilaterale. La fisiopatologia della FEMT è ancora oggetto di discussione, ma è correlata all'effetto citopatico dei granulociti eosinofili (EP). La FEMT può associarsi a lesioni dell'endocardio causate dalle componenti granulari degli EP (proteine basiche, cationiche, endoperossidasi ecc.), a seguito di infiltrazione degli EP nelle cellule miocardiche, degranolazione degli EP, citotossicità delle proteine granulari basiche e formazione di trombosio murale, che può causare fibrosi endocardica. L'eziologia non è nota. Il numero delle cellule eosinofile è di solito normale o solo lievemente aumentato. Questo dato giustifica la diagnosi tardiva nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti, che presentano una storia di lunga durata di elmintiasi (come la schistosomiasi e la filariosi), nelle quali la risposta eosinoflogena è già terminata o è solo minimamente presente. È stata proposta un'ipotesi ambientale, che suggerisce un legame tra il consumo di manioca e la FEMT, che potrebbe essere spiegato da un eccesso di vitamina D, dovuto al metodo tradizionale di essiccazione della manioca. La diagnosi di FEMT deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano insufficienza mitrale grave e provengono da una regione intertropicale, una volta che siano state escluse cause di tipo reumatoide o distrofiche. L'ecocardiografia è l'esame fondamentale per la diagnosi. La FEMT di Davies presenta alcune analogie con l'endocardite parietale fibroblastica di Loeffler (si veda questo termine), che è stata descritta nelle zone temperate. Tuttavia, nell'endocardite di Loeffler, il numero degli eosinofili è elevato (>1.500 cellule/mm³) e questo tipo di endocardite si presenta nel contesto della sindrome eosinofila primitiva di Chusid o della sindrome di Churg-Strauss (si veda questo termine). I risultati sulla cardiopatia, ottenuti con la terapia farmacologica, sono deludenti, in quanto i pazienti vengono diagnosticati spesso quando la malattia è già in una fase avanzata. L'intervento chirurgico consiste in un'endocardiotomia o nella sostituzione della tricuspide e/o della valvola mitrale (a seconda delle lesioni). La mortalità postoperatoria è alta (il 10%), ma la prognosi a lungo termine è buona, senza recidiva della fibrosi. In assenza di trattamenti chirurgici, la prognosi della FEMT è infausta, con un tasso di mortalità di oltre il 50% nei due anni successivi alla diagnosi. *Autore: Prof. P. Aubry (dicembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Fibrosi polmonare idiopatica

ORPHA2032

MIM: 178500

La fibrosi polmonare idiopatica (FPI) è una malattia polmonare non neoplastica, caratterizzata dalla formazione di tessuto cicatriziale all'interno dei polmoni, in assenza di cause note. La FPI è una malattia rara che colpisce circa 5 milioni di pazienti nel mondo. Si stima che la prevalenza sia lie-

vemente più elevata nei maschi (20/100.000), rispetto alle femmine (13/100.000). L'età media all'esordio è 66 anni. La FPI si manifesta inizialmente con sintomi di affanno indotto dall'esercizio fisico e da tosse secca. All'ascoltazione dei polmoni si percepiscono fin dall'esordio dei crepitii inspiratori, localizzati in particolare nelle regioni infero-posteriori. In circa il 50% dei pazienti è stato osservato ippocratismo digitale. Il quadro di cor polmonare si sviluppa nelle fasi finali della malattia, quando possono comparire i segni dell'insufficienza cardiaca destra. L'eziologia non è ancora del tutto nota. Possono predisporre alla FPI alcuni fattori ambientali (fumo di sigarette, esposizione alla silice e contatto con animali). La FPI è caratterizzata, alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione, dalla presenza di opacità reticolari alla periferia del lobo inferiore in sede sottopleurica, in associazione con alterazioni sottopleuriche "a favo d'api". La FPI si associa a una lesione nota come polmonite interstiziale comune (PIC). Il quadro clinico della PIC consiste nell'alternanza di quadri polmonari normali e placche di fibrosi densa, che assumono la forma di lamine di collagene. La diagnosi di FPI richiede l'uso combinato di strumenti utili a catturare le immagini radiografiche e la biopsia polmonare. In assenza della biopsia, la diagnosi di FPI può essere posta con criteri clinici definiti, stabiliti dalle linee-guida approvate da varie società professionali. La diagnosi differenziale si pone con le altre forme di polmonite interstiziale idiopatica, con le malattie del tessuto connettivo (sclerosi sistemica, polimiosite, artrite reumatoide), con la "forma frusta" delle malattie autoimmuni, con la polmonite da ipersensibilità cronica e con l'esposizione ad altri fattori ambientali (a volte professionali). La terapia medica non è efficace nel trattamento della FPI. Sono stati identificati nuovi target terapeutici molecolari e diverse sperimentazioni cliniche in corso stanno valutando l'efficacia di nuovi farmaci. Al momento, il trapianto del polmone rimane un'opzione soddisfacente per questi pazienti. Tuttavia, la FPI è tipicamente progressiva e causa una disabilità significativa. Il periodo medio di sopravvivenza oscilla tra i 2 e i 5 anni dal momento della diagnosi. *Autori: Prof. E.B. Meltzer e Prof. P.W. Noble (marzo 2008)*. Tratto da Idiopathic pulmonary fibrosis. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:8.

Associazioni

AIMIP - Associazione Italiana Malattie Interstiziali o rare del Polmone

Fibrosi polmonare - immunodeficienza - disgenesia gonadica

ORPHA137631

MIM: 611926

Questa sindrome è caratterizzata da immunodeficienza, disgenesia gonadica e fibrosi fatale dei polmoni. È stata descritta in 2 sorelle nate da genitori consanguinei. I cariotipi erano normali. Non sono state identificate anomalie genetiche mediante analisi CGH o attraverso lo studio dei geni noti per la loro associazione con questi tipi di anomalie. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Fibrosi retroperitoneale

ORPHA49041

MIM: 228800

La fibrosi retroperitoneale (RPF) è caratterizzata dallo sviluppo di una massa fibrosa che avvolge le strutture retroperitoneali, come l'aorta, la vena cava, gli ureteri e il muscolo psoas. La sua incidenza varia tra 0,4 e 1/200.000. La sintomatologia cambia a seconda della localizzazione e dell'estensione della crescita fibrosa. I sintomi clinici più comuni comprendono il dolore, la perdita di peso, la nausea e il vomito. Nei casi più gravi, il processo fibroso può causare l'ostruzione degli ureteri e l'insufficienza renale. La fibrosi retroperitoneale è una causa non comune di uropatia ostruttiva nei bambini. Nella maggior parte dei pazienti, la causa non è nota; questo giustifica la

definizione di "fibrosi retroperitoneale idiopatica". La diagnosi può essere posta con tomografia computerizzata, risonanza magnetica o biopsia. La precocità della diagnosi consente di preservare la funzione renale e impedisce il coinvolgimento di altri organi. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Fibula a serpentina - reni policistici

ORPHA2853

MIM: 600330

La sindrome fibula a serpentina - reni policistici (SFPKS) è una malattia rara descritta finora in 6 pazienti. Anche se è stata separata dalla sindrome di Melnick-Needles, almeno due autori hanno suggerito che la SFPKS sia una variante della sindrome di Hadju-Cheney (HCS), anch'essa rara, descritta in meno di 50 pazienti. I pazienti con SFPKS presentano l'allungamento e la forma a serpentina delle fibule, con reni policistici bilaterali. Presentano anche bassa statura proporzionata, viso caratteristico e intelligenza normale. I segni craniofacciali comprendono sopracciglia folte e arcuate, occhi distanziali e prominenti, guance piene, micrognazia e collo corto. La maggior parte dei pazienti presenta macrocefalia con una depressione occipitale (botriocefalia), torace carenato con accenno a pectus excavatum, teletelia e irsutismo. L'incurvamento degli avambracci e delle gambe è dovuto all'incurvamento del radio e all'allungamento delle fibule, con deformità a serpentina. È frequente anche il metatarso addotto. Metà dei pazienti presenta sordità neurosensoriale. La sopravvivenza dipende dalla funzione renale, che può andare incontro a insufficienza e/o ipertensione arteriosa. Il cariotipo è normale. L'ereditarietà non è chiara, ma sono stati descritti 3 fratelli affetti; una patologia autosomica potrebbe spiegare i casi sporadici, ma è possibile anche un mosaicismo germinale parentale. La sindrome SFPKS e la HCS possono rappresentare quadri clinici variabili di una stessa entità, ma sarà necessaria la scoperta del difetto molecolare per confermare l'ipotesi di allelia. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

FIHPT

Vedere: Iperparatiroidismo familiare isolato

Filariosi

ORPHA2034

Le filariosi sono un gruppo di parassitosi dovute a nematodi tissutali, che si contrappongono a quelle intestinali. La *Loa loa* causa la loiasi; la *Wuchereria bancrofti* e la *Filarioidea* del genere *Brugia* causano la filariosi epatica; l'*Onchocerca volvulus* causa l'oncocercosi; il genere *Mansonella* è responsabile della mansonellosi. Tutte queste parassitosi possono essere definite filariosi in senso stretto. Il *Dracunculus medinensis* o verme della Guinea, vettore della dracunculiasi, anche se è generalmente compreso nel gruppo, perché è un nematode tissutale, non causa filariosi. Ciascuna di queste parassitosi è trattata in maniera separata. *Autore: Dott. L. Paris (dicembre 2001)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Filariosi linfatica

ORPHA2035

La *Wuchereria bancrofti* e la *Filarioidea* del genere *Brugia* causano la filariosi linfatica, che è presente in tutte le zone tropicali. Questa parassitosi è trasmessa dalle zanzare. I primi segni clinici sono la linfoangite che, quando origina dagli arti, procede in direzione centrifuga. I sintomi successivi sono do-

vuti all'ostruzione dei vasi linfatici. L'elefantiasi si manifesta solo dopo anni di infezione imponente. L'ivermectina è il trattamento d'elezione. *Autore: Dott. L. Paris (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Fistola arterovenosa polmonare

ORPHA2038

MIM: 265140

La fistola arterovenosa (FAV) è una malformazione, caratterizzata dalla comunicazione a pieno canale tra l'arteria e la vena polmonare, che causa uno shunt destro-sinistro extra-cardiaco, responsabile di due principali sintomi: alterazione dell'ossigenazione a livello polmonare e accessi cerebrali. La maggior parte delle FAV polmonari si verifica nel quadro della telangectasia emorragica ereditaria (malattia di Rendu-Osler-Weber), dove si osservano nel 13-50% dei casi. Si manifestano generalmente nell'età adulta e raramente durante l'infanzia. Possono essere uniche o multiple e, di solito, si localizzano a livello delle basi polmonari. Possono essere asintomatiche o si manifestano con complicanze (in particolare accesso cerebrale o dispnea). Spesso, alla dispnea si associano cianosi con poliglobulia e, occasionalmente, ippocratismi digitali. Lo shunt può essere confermato da varie indagini: ipossiemia con aumento del gradiente alveolo-arterioso di ossigeno, inalando ossigeno puro (spesso più marcata nella posizione seduta che in clinostatismo); fissazione extrapolmonare alla scintigrafia polmonare perfusionale; ecocardiografia con mezzo di contrasto positiva (con ritorno tardivo nella cavità cardiache sinistre, dopo alcuni cicli cardiaci, delle microbolle immesse nella circolazione venosa periferica, successivamente al loro arrivo nelle cavità cardiache destre). La radiografia e, soprattutto, la TAC del torace mettono in evidenza una o più FAV. La gravità delle complicanze delle FAV (neurologiche o emorragiche polmonari) giustifica il loro screening e il loro trattamento nei pazienti affetti da telangectasia emorragica ereditaria. La terapia prevede l'occlusione della fistola con materiale metallico, in corso di angiografia polmonare. *Autore: Prof. J.F. Cordier (aprile 2002)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Fistola broncobiliare congenita

ORPHA2040

La fistola congenita tra le vie respiratorie e i dotti biliari, che comprende la fistola tracheobiliare e la fistola broncobiliare, è un difetto raro dello sviluppo. La fistola broncobiliare può originare da malattie che subentrano durante la vita, come la pancreatite cronica, la coledocolitiasi, o la rottura di un ascesso epatico da idatidiosi o amebiasi. Sono noti al momento solo una ventina di casi di fistola broncobiliare. La broncoscopia consente la diagnosi precoce, ma i pazienti dovrebbero essere anche esaminati per possibili malformazioni dell'albero biliare. Successivamente all'intervento chirurgico, i pazienti recuperano una vita normale. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Fistola coronarocardiaca

Vedere: Fistole delle arterie coronarie

Fistole delle arterie coronarie

ORPHA2041

Le fistole delle arterie coronarie sono comunicazioni che si formano tra una o più arterie coronariche e una camera cardiaca o un grosso vaso sanguigno. L'incidenza esatta non è nota, ma la malattia è rara e si manifesta in forma isolata. La

maggior parte di queste fistole è congenita, anche se sporadicamente possono insorgere dopo un intervento chirurgico. Non provocano di solito sintomi o complicazioni nelle prime due decadi di vita, specialmente se sono piccole. Dopo questo periodo, i sintomi e le complicazioni hanno una frequenza progressiva. Le complicazioni comprendono la sottrazione di sangue dal miocardio, la trombosi, l'embolia, il collasso cardiaco, la fibrillazione atriale, la rottura della fistola, l'endocardite/endarterite e l'aritmia. La trombosi della fistola è rara e può provocare infarto miocardico acuto, fibrillazione atriale parossistica e aritmia ventricolare. È stata osservata la rottura spontanea della fistola aneurismatica, che causa emopericardio. La più importante diagnosi differenziale si pone con il dotto arterioso pervio, sebbene si debbano escludere altri shunt arterovenosi. Mentre l'ecocardiografia bidimensionale aiuta a distinguere i diversi shunt, l'angiografia coronarica è lo strumento fondamentale per definirne l'anatomia. Il trattamento tradizionale è stato a lungo la correzione chirurgica, mentre adesso viene consigliata la chiusura mediante catetere, che si può realizzare con varie tecniche. Con il catetere si ottengono risultati eccellenti e le complicazioni sono rare. *Autore: Dott. S.A. Qureshi (dicembre 2006)*. Tratto da Coronary arterial fistulas. Orphanet J Rare Dis. 2006;1:51.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Fitosterolemia

ORPHA2882

MIM: 210250

La fitosterolemia è una malattia genetica causata dalla deregolazione dell'assorbimento del colesterolo e dall'accumulo degli steroli, in particolare quelli di origine vegetale (da cui il nome fitosterolemia). Clinicamente, è caratterizzata da xantomi, aterosclerosi prematura delle coronarie, anemia emolitica e/o epatopatia. La malattia è causata da uno dei due geni, ABCG5 e ABCG8, che mappano al locus STSL. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

FJHN

Vedere: Nefropatia iperuricemica giovanile familiare

Flutter atriale idiopatico neonatale

ORPHA45452

Il flutter atriale idiopatico neonatale è una rara aritmia del neonato che è quasi sempre diagnosticata in epoca prenatale o alla nascita. L'incidenza dovrebbe essere di 1/50.000-1/100.000 nati vivi. È causata da un circuito di rientro intorno all'atrio destro, che produce tachicardia atriale rapida e ritmica, indipendente dalle variazioni nella conduzione atrio-ventricolare (AV). Di solito è presente la conduzione 2:1, ma si riscontrano anche quelle 1:1, 4:1 e persino la conduzione variabile. La diagnosi con ECG non lascia dubbi, con onde flutter a dente di sega, che si vedono meglio nelle derivazioni II, III e aVF. Nel neonato la frequenza atriale è di solito intorno a 400 battiti/min, con conduzione AV di 2:1, che causa una frequenza ventricolare di circa 200 battiti/min. Il flutter atriale può essere invertito con cardioversione a corrente diretta o pacing transesofageo. La ricorrenza del flutter atriale è rara e il trattamento profilattico non è consigliato. In un numero limitato di casi il ristabilimento del ritmo del seno può essere seguito dall'insorgenza di una tachicardia da rientro AV, che potrebbe costituire il problema di base. *Autore: Dott. C. Wren (aprile 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Focomelia - ectrodattilia - sordità - aritmia

ORPHA2878

MIM: 171480

Questa sindrome è caratterizzata da focomelia (che colpisce in modo più grave le braccia), ectrodattilia, anomalie delle orecchie (anomalie bilaterali del padiglione), sordità di conduzione, dismorfismi (filtro lungo e prominente, lieve ipoplasia mascellare) e aritmia sinusale. È stata descritta in 4 pazienti (2 coppie padre-figlio e madre-figlia, appartenenti a 2 famiglie non correlate). *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Focomelia, tipo Schinzel

ORPHA2879

MIM: 276820

La focomelia tipo Schinzel, definita anche sindrome da aplasia/ipoplasia degli arti e del bacino, è caratterizzata da malformazioni scheletriche che colpiscono l'ulna, le ossa del bacino, la fibula e il femore. Dato che il fenotipo è simile a quello osservato nella sindrome malformativa di Al Awadi-Raas-Rotschild, si ritiene che le due sindromi siano in realtà la stessa condizione. Sono stati osservati solo pochi casi. I pazienti presentano deficit intercalari degli arti (focomelia a volte associata a polidattilia, oligodattilia o ectrodattilia), ipoplasia o agenesia delle ossa del bacino (compresa l'agenesia o l'ipoplasia del sacro), malformazioni craniche (in genere un'anomalia dell'occipite con o senza meningocele). Altri segni sono la distrofia toracica, le malformazioni facciali (orecchie grandi e displastiche, palato alto e stretto) e le malformazioni genitali (aplasia mülleriana, agenesia dell'utero e della vagina, micropene con criptorchidismo). La crescita e lo sviluppo mentale sono normali. Dato che la maggior parte dei pazienti ha genitori consanguinei, si suppone una trasmissione autosomica recessiva. Questa sindrome è dovuta alla mutazione del gene WNT74 (3p25). Si tratta di una forma allelica grave della sindrome di Fuhrmann. L'ecografia può evidenziare le malformazioni degli arti e/o l'agenesia del bacino. Alcuni bambini muoiono poco dopo la nascita. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Follicolite decalvante di Quinquaud

ORPHA346

La follicolite decalvante o depilante di Quinquaud è una variante dell'alopecia cicatriziale del cuoio capelluto, che si manifesta con placche, ad estensione lenta e centrifuga, che a livello periferico presentano un bordo proliferante con pustole follicolari, che progressivamente e permanentemente sono sostituite da fibrosi cicatriziale. La follicolite depilante descritta da Quinquaud nel 1888 colpiva esclusivamente il cuoio capelluto. Tuttavia altre zone del corpo coperte da peli possono essere colpite da follicoliti decalvanti o depilanti analoghe. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Follicolite depilante di Quinquaud

Vedere: Follicolite decalvante di Quinquaud

Follicolite dissecante del cuoio capelluto

ORPHA345

MIM: 260910

La follicolite dissecante del cuoio capelluto è una suppurazione grave del cuoio capelluto, costituita da noduli infiammatori flut-

tuanti e confluenti, presenti su un cuoio capelluto eritematoso ed edematoso. I maschi giovani sviluppano più frequentemente la malattia, soprattutto quelli appartenenti alla popolazione nera, rispetto a quella bianca. L'eziologia non è nota. L'evoluzione della malattia è variabile, ma cronica, con remissioni parziali e poussées di riaccutizzazione; colpisce più spesso il vertice e la regione occipitale, ma può estendersi a tutto il cuoio capelluto. Il trattamento si basa sulla terapia sistemica con antibiotici, antisepsi locale e, se necessario, isotretinolo per bocca a forti dosi. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

FOP

Vedere: Fibrodisplasia ossificante progressiva

Foramina parietalia permagna

Vedere: Forami parietali

Forami parietali

ORPHA60015

MIM: 168500

Laboratori

Diagnosi molecolare dei forami parietali (gene MSX2)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Forma sintomatica femminile della distrofia muscolare di Duchenne e di Becker

ORPHA206546

Le forme sintomatiche delle distrofie muscolari di Duchenne e Becker (DMD e DMB; si vedano questi termini) nelle femmine portatrici sono caratterizzate da quadri variabili di debolezza muscolare secondaria a una miopatia scheletrica progressiva, che si associa a volte a cardiomiopatia dilatativa o alla dilatazione del ventricolo sinistro. La prevalenza non è nota: la DMD e la DMB colpiscono prevalentemente i maschi ed è stata riportata solo una piccola percentuale di femmine portatrici clinicamente affette (il 24% delle femmine portatrici appartenenti alle famiglie affette da DMD e il 19% di quelle appartenenti alle famiglie affette da DMB). Nelle femmine portatrici sintomatiche, la malattia si manifesta di solito nell'età adulta. La debolezza muscolare in genere varia dalle forme leggere a quelle moderate e di solito è prossimale e asimmetrica; spesso gli arti superiori sono più deboli rispetto a quelli inferiori. Sono stati descritti anche mialgie e crampi. Alcune pazienti presentano solo segni cardiaci. La DMD e la DMB sono malattie recessive legate all'X e sono provocate dal deficit di distrofina nei muscoli cardiaci e scheletrici, da delezioni/mutazioni del gene DMD (Xp21.2). Le femmine che presentano i segni clinici della DMD e della DMB sono di solito portatrici di riarrangiamenti del cromosoma X, oppure presentano un'inattivazione non casuale del cromosoma X, oppure sono affette dalla sindrome di Turner (assenza completa o parziale di un cromosoma X). La diagnosi viene confermata dai test molecolari. Per quanto riguarda i maschi affetti da DMD e DMB, la presa in carico deve essere multidisciplinare mentre le femmine portatrici della DMB e della DMD devono sottoporsi a regolari monitoraggi cardiaci. La prognosi per le femmine portatrici sintomatiche è variabile, ma di regola il decorso della malattia è più lieve nelle femmine rispetto ai maschi e la progressione più lenta. *Autore: Dott. R. Quinlivan (settembre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. CITTADELLA Rita

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA
Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMÌ Corrado

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI
Pr. POLISTINA Maria Teresa, Dr. TIBERIO Claudia

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI
Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

A.O. S. Andrea, ROMA
Pr. CHESSA Luciana, Dr. LULLI Patrizia, Dr. PIANE Maria

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DYS)

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
Dr. TEDESCHI Silvana

Diagnosi molecolare e immunologica della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene distrofina)

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO
Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene distrofina)

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Pr. MELIS Maria Antonietta

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Ospedale Santa Chiara, PISA
Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Università degli Studi di Pisa, PISA
Pr. SICILIANO Gabriele

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig. DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Diagnosi immunocitochimica e Western blotting delle distrofie muscolari tipo Duchenne e Becker

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA
Dr. BERTI Gianna, Pr. FEDERICO Antonio, Pr. MALANDRINI Alessandro

Diagnosi molecolare della distrofia tipo Duchenne e Becker (gene distrofina)

Università degli Studi di Padova, PADOVA
Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI
Pr. PALKA Giandomenico, Pr. STUPPIA Liborio

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker e delle portatrici (gene distrofina)

Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI
Pr. POLITANO Luisa

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene distrofina)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA
Dr. MESORACA Alvoro

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Istituto di Diagnostica Clinica Proda, ROMA
Dr. FREZZA Katia, Dr. SABBADINI Guglielmo, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO
Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE
Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker

LABOGEN S.a.S., CATANIA
Dr. GRILLO Agata

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO
Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene DMD)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare tipo Duchenne e Becker (gene distrofina)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Forma sintomatica femminile dell'emofilia A

ORPHA177926

MIM: 306700

L'emofilia A sintomatica nelle femmine portatrici è una forma di emofilia A (si veda questo termine) che si manifesta in alcune donne che presentano mutazioni del gene F8 (Xq28), che codifica per il fattore VIII della coagulazione. La prevalenza non è nota, ma si tratta di una forma molto rara. I sintomi comprendono le emorragie patologiche dopo lievi traumi, gli interventi chirurgici o le estrazioni dentali. Le emorragie spontanee sono rare. La trasmissione è recessiva legata all'X. *Autore: Prof. C. Negrier (maggio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare e biochimica dell'emofilia A e B
IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Diagnosi molecolare dell'emofilia A (gene F8)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare dell'emofilia A e B

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dell'emofilia A e B

Università degli Studi di Ferrara - Azienda Ospedaliera S. Anna, FERRARA
Dr. GEMMATI Donato

Diagnosi molecolare dell'emofilia A (gene F8)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, PARMA
Pr. NERI Tauro Maria, Dr. RICCARDI Federica

Diagnosi molecolare dell'emofilia A e B (geni F8 e F9)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO
Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolare dell'emofilia A (gene F8)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Forma sintomatica femminile dell'emofilia B

ORPHA177929

MIM: 306900

L'emofilia B sintomatica nelle femmine portatrici è una forma di emofilia B (si veda questo termine) che si manifesta in alcune donne portatrici di mutazioni nel gene F9 (Xq28), che codifica per il fattore IX della coagulazione. La prevalenza non è nota, ma si tratta di una forma molto rara. I sintomi comprendono le emorragie patologiche secondarie a lievi traumi, gli interventi chirurgici o le estrazioni dentali. Le emorragie spontanee sono soli occasionali. La trasmissione è recessiva legata all'X. *Autore: Prof. C. Negrier (maggio 2009)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare e biochimica dell'emofilia A e B**

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Diagnosi molecolare dell'emofilia A e B

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dell'emofilia A e B

Università degli Studi di Ferrara - Azienda Ospedaliera S. Anna, FERRARA
Dr. GEMMATI Donato

Diagnosi molecolare dell'emofilia A e B (geni F8 e F9)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO
Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Fosfoetanolinuria

Vedere: Iposfosfatasia

Fotosensibilità cutanea - colite letale

ORPHA2881

MIM: 219095

L'associazione tra la fotosensibilità cutanea precoce e la colite grave è stata descritta in 3 di 4 fratelli, nati da genitori non consanguinei. I tre fratelli affetti sono morti per diarrea intractabile. Il quarto fratello, figlio di un padre diverso, era

normale. Il primo bambino ha sviluppato lesioni eritematose e vescicolari sul viso, a seguito di esposizione al sole per 6 ore, all'età di 2 settimane, ed è morto a 6 mesi. La secondogenita è morta a 20 mesi dopo un analogo decorso clinico. Sono state escluse le principali malattie metaboliche, in particolare la porfiria e l'acrodermatite enteropatica (in uno dei fratelli è stata osservata una normale concentrazione di zinco nel plasma). La storia familiare suggerisce che questa malattia abbia una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

FPLD1

Vedere: Lipodistrofia parziale familiare, tipo Köbberling

FPLD2

Vedere: Lipodistrofia parziale familiare, tipo Dunnigan

FPLD3

Vedere: Lipodistrofia parziale familiare associata a mutazioni di PPARG

Fragilità ossea - craniosinostosi - proptosi - idrocefalo

Vedere: Sindrome di Cole-Carpenter

Fructosemia congenita

Vedere: Intolleranza al fruttosio

Fruttosuria

ORPHA2056

MIM: 229800

La fruttosuria è, in genere, asintomatica. È causata da un difetto della fruttochinasi epatica, un enzima coinvolto nel catabolismo del fruttosio. Questa anomalia produce livelli ematici molto elevati di fruttosio dopo ingestione di fruttosio, saccarosio o sorbitolo. Il fruttosio in eccesso viene eliminato con le urine. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica della fruttosuria**

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

FSH-R0

Vedere: Disgenesia gonadica 46,XX

FTDP-17

Vedere: Demenza frontotemporale e parkinsonismo legato al cromosoma 17

Fucosidosi

ORPHA349

MIM: 230000

La fucosidosi è una malattia da accumulo lisosomiale molto rara, che appartiene al gruppo delle oligosaccaridosi o delle glicoproteinosi. È dovuta a un difetto di alfa-L-fucosidasi, responsabile dell'accumulo generalizzato di glicolipidi, contenenti fucosio e oligosaccaridi nei tessuti corporei. La trasmissione è autosomica recessiva. Sono stati descritti meno di 100 casi (20 dei quali nel sud dell'Italia). Esiste uno spettro di forme intermedie, con forme gravi (tipo 1, insorgenza tra 3 e 18 mesi), e moderate (tipo 2, a evoluzione più lenta). I segni clinici comprendono i dismorfismi facciali, le disostosi multiple, la lieve epatomegalia, il ritardo mentale grave, la sordità e, a seconda dell'età, gli angiocheratomi. La diagnosi biologica viene posta sul profilo cromatografico caratteristico degli oligosaccaridi urinari. I risultati sono confermati con la misurazione dell'attività dell'alfa-L-fucosidasi nei leucociti. Il dosaggio dell'enzima negli amniociti e sul trofoblasto è difficile. Il gene è stato localizzato in 1p36-p34 (locus FUCA1) e clonato; esiste anche uno pseudogene sul cromosoma 2. Sono state identificate oltre 20 mutazioni. Un locus polimorfico (FUCA2) sul cromosoma 6 controlla l'attività enzimatica nel siero e nei fibroblasti. L'unico trattamento specifico consiste nell'allotrapianto di midollo osseo, che è stato effettuato in meno di 10 casi, con risultati non ancora accertati. *Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (luglio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della fucosidosi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Pr. BERTINI Enrico

Diagnosi biochimica della fucosidosi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della fucosidosi

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della fucosidosi

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Diagnosi biochimica della fucosidosi

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica della fucosidosi

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Fukutinopatia

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 21

Fundus flavimaculatus

Vedere: Malattia di Stargardt

Fusione congenita dei segmenti cervicali

Vedere: Sindrome isolata di Klippel-Feil

Fusione congenita delle vertebre cervicali

Vedere: Sindrome isolata di Klippel-Feil

Fusione posteriore delle vertebre lombosacrali - blefaroptosi

ORPHA2064

MIM: 192800

Questa sindrome è caratterizzata da ptosi congenita e fusione delle vertebre lombosacrali. È stata descritta in una donna e nelle sue due figlie. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Fusione vertebrale progressiva, non infettiva, forma sindromica

ORPHA2062

La fusione vertebrale anteriore non infettiva progressiva può essere isolata o associata a sintomi variabili. La fusione anteriore vertebrale non infettiva progressiva sindromica è stata descritta in 10 casi. Sintomi correlati sono la sinostosi radioulnare, le esostosi, l'assenza delle vertebre cervicali, il gigantismo generalizzato, i dismorfismi facciali, la diastematomielia e/o il situs inversus visceri. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Fusioni delle vertebre cervicali

Vedere: Sindrome isolata di Klippel-Feil

G

Galattosemia

ORPHA352

MIM: 230200

La galattosemia è una malattia caratterizzata da deficit degli enzimi del metabolismo del galattosio, di solito il galattosio-1-fosfato-uridil-transferasi (GALT), con conseguente accumulo di galattosio-1-fosfato. In Europa, la malattia colpisce circa un neonato ogni 35.000. I segni clinici compaiono nei primi giorni di vita e consistono nella mancanza di appetito, vomito, ittero, sonnolenza, epatomegalia, edema e ascite. Se non trattata, la malattia evolve rapidamente nell'insufficienza renale ed epatica, con setticemia da infezione da *Escherichia coli*, un batterio Gram-negativo. Dopo diversi giorni o settimane si sviluppa una cataratta nucleare, che diventa rapidamente irreversibile. La malattia ha una trasmissione autosomica recessiva ed è dovuta a mutazioni puntiformi. È correlata al deficit di uno dei tre enzimi della via metabolica del galattosio: la galattosio-chinasi (GALK), l'uridin-difosfato (UDP)-galattosio-4-epimerasi e, più comunemente, il galattosio-1-fosfato-uridil-transferasi (GALT). Il gene che codifica per il GALT è stato localizzato sul cromosoma 9p13. La diagnosi si basa sull'accumulo di galattosio-1-fosfato negli eritrociti (spot test), sulla determinazione del deficit di un enzima della via metabolica del galattosio e sull'identificazione della mutazione. In alcuni Paesi, lo screening postnatale viene offerto in maniera sistematica. Ai genitori eterozigoti può essere proposta la diagnosi prenatale. Al momento, l'unica cura disponibile si basa sulla dieta priva di galattosio. Nonostante la dieta, durante l'infanzia possono comparire complicazioni neurologiche (diminuzione del QI con il progredire dell'età, disprassia verbale, alterazioni della mielina) e ipogonadismo ipergonadotropo (disfunzione ovarica, livelli di FSH e LH estremamente elevati). Il deficit dell'UDP-galattosio e/o l'accumulo di galattosio-1-fosfato in utero causerebbero un difetto nella galattosilazione delle glicoproteine (in particolare dell'FSH) e dei glicolipidi (in particolare dei galattolipidi della mielina), che giustificerebbero la comparsa delle complicazioni. Inoltre, una anomala galattosilazione può anche contribuire ad alterare le funzioni delle molecole galattosilate. La dieta priva di galattosio consente la biosintesi parziale delle catene dei carboidrati di alcune glicoproteine. La ricerca sulle forme classiche della galattosemia mira in primo luogo a identificare strategie terapeutiche in grado di prevenire i sintomi neurologici ed endocrinologici, tendendo a limitare l'accumulo di galattosio e dei suoi derivati e a sviluppare un trattamento capace di stimolare una via metabolica secondaria, in grado di metabolizzare i derivati dal galattosio e di aumentare i livelli di UDP-galattosio, necessario per la glicosilazione delle proteine e dei lipidi. *Autore: Dott. K. Petry (aprile 2006)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della galattosemia**

Croce Rossa Italiana, ROMA

Dr. ANGELONI Ulrico, Dr. DELAROCHE Isabella

Diagnosi biochimica della galattosemia

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica della galattosemia da deficit di Gal-1PUT

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi molecolare della galattosemia classica (gene GALT)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi biochimica della galattosemia

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. BRACCO Guglielmo, Dr. PAGLIARDINI Severo

Diagnosi biochimica della galattosemia

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della galattosemia (dosaggio galattosio plasmatico, aminoacidi urinari e attività del galattosio-1-fosfato-uridil-transferasi)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare della galattosemia

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare della galattosemia (gene GALT)

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)

Dr. GENTILE Mattia

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Galattosialidosi

ORPHA351

MIM: 256540

La galattosialidosi è una malattia rara da accumulo lisosomiale, da deficit di neuraminidasi e beta-galattosidasi, che origina dal deficit primitivo di una terza proteina lisosomiale, la proteina bifunzionale protettiva/catepsina A (PPCA). La PPCA si lega alla beta-galattosidasi e alla neuraminidasi, formando un complesso multienzimatico, e garantisce la loro attività e la loro stabilità all'interno dei lisosomi. La trasmissione è autosomica recessiva. Sono noti tre fenotipi clinici: la forma congenita o della prima infanzia è caratterizzata da edema, ascite ed epatosplenomegalia (può simulare l'idrope fetale), disturbi neurologici, insufficienza renale, dismorfismi facciali, difetti scheletrici e oculari (macchia rosso-ciliegia e cecità precoce). La forma infantile tardiva è caratterizzata da sviluppo mentale normale o ritardo moderato. Le forme giovanili o adulte (presenti soprattutto in Giappone) sono caratterizzate da disturbi neurologici lentamente progressivi, dismorfismi facciali, disostosi multiple, patologia oculare (macchia rosso-ciliegia e opacità corneali) e angiocheratomi. La diagnosi biologica identifica il profilo cromatografico caratteristico degli oligosaccaridi urinari. I risultati sono confermati dal dosaggio enzimatico dell'alfa-D-neuraminidasi e della beta-galattosidasi o della carbossipeptidasi A nei fibroblasti, negli amniociti o sul trofoblasto. Il gene è stato localizzato nella regione 20q13; è stato clonato e sono state identificate diverse mutazioni (una mutazione è responsabile della maggior parte dei casi Giapponesi). Il trattamento è solo sintomatico. *Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (luglio 2003)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica della galattosialidosi**

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare della galattosialidosi (gene PPGB)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della galattosialidosi

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Diagnosi biochimica della galattosialidosi (dosaggio degli oligosaccaridi urinari)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi biochimica della galattosialidosi

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica della galattosialidosi

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Gamma-sarcoglicanopatia

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2C

Gangliocitoma displastico del cervelletto

Vedere: Malattia di Lhermitte-Duclos

Gangliosidosi GM1

ORPHA354

MIM: 230500

La gangliosidosi GM1 è una malattia neurodegenerativa, caratterizzata dall'accumulo di gangliosidi GM1. Si distinguono tre forme di gangliosidosi GM1. La forma infantile (tipo 1) esordisce prima dei 3 mesi di vita, con encefalopatia progressiva e amaurosi. All'esordio, compaiono epatosplenomegalia, infiltrazione cutaneo-mucosa (che conferisce al viso l'aspetto grossolano) e deformazioni scheletriche (compresa la cifoscoliosi). Durante i primi 6 mesi di vita si manifesta un ritardo o un arresto dello sviluppo, seguito da un deterioramento neurologico progressivo. Nel 50% dei casi la macula presenta macchie rosso-ciliegia. I livelli degli oligosaccaridi urinari sono elevati. La forma giovanile (tipo 2) esordisce tra 1 e 5 anni di età. Il sintomo principale è l'atassia locomotoria, che esita in uno stato di decerebrazione, con crisi epilettiche. I visceri sono coinvolti solo in maniera lieve. Nella forme dell'adulto (tipo 3 o gangliosidosi GM1 cronica), l'esordio può essere variabile, occasionalmente in età giovanile, ma la diagnosi non viene posta prima dell'età adulta. I segni clinici sono simili a quelli delle forme giovanili della malattia di Parkinson, della degenerazione spinocerebellare atipica o della distonia. I visceri non sono coinvolti e non si riscontra la macchia rosso-ciliegia a livello della macula. Il ritardo mentale può inizialmente mancare o essere di lieve entità, ma con il tempo progredisce.

La gangliosidosi GM1 è causata da un deficit dell'enzima lisosomiale beta-galattosidasi (beta-gal). Si trasmette come carattere autosomico recessivo. Il gene-malattia è localizzato sul cromosoma 3p21-p33. Sono state identificate varie mutazioni, che impediscono la fosforilazione del precursore della beta-galattosidasi che, di conseguenza, viene secreto, anziché essere trasferito ai lisosomi. Il deficit di beta-galattosidasi e l'accumulo di GM1 sembrano indurre l'attivazione indiretta di una via dell'apoptosi neuronale. La diagnosi può essere confermata con la biopsia cutanea, che dimostra una notevole riduzione dell'attività enzimatica della beta-galattosidasi sulle colture di fibroblasti, come nei leucociti. Sono possibili lo screening degli eterozigoti e la diagnosi prenatale. La prognosi dipende dall'età di esordio della gangliosidosi. Le attese di vita non superano i 2 anni nella forma infantile e, raramente, i 20 anni nella forma giovanile. Nella gangliosidosi dell'adulto, il fenotipo è variabile, ma i danni neurologici progressivi, di solito, riducono le attese di vita. È in corso la sperimentazione di una terapia, rivolta alle forme lentamente progressive, che impedisce la sintesi dei gangliosidi (Miglustat). *Autori: Prof. N. Baumann e Prof. J.C. Turpin (aprile 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle gangliosidosi GM1 e GM2

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica della gangliosidosi GM1

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare della gangliosidosi GM1 (gene GLB1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della gangliosidosi GM1

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Diagnosi molecolare della gangliosidosi

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi biochimica delle gangliosidosi GM1 e GM2

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica della gangliosidosi GM1

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

Associazione Italiana Niemann Pick - ONLUS

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Gangliosidosi GM2, variante O

Vedere: Malattia di Sandhoff

Gastrinoma

Vedere: Sindrome di Zollinger-Ellison

Gastrite ipertrofica gigante familiare

Vedere: Malattia di Menetrier

Gastroenterite eosinofila

ORPHA2070

La gastroenterite eosinofila (EGE) è una condizione patologica non frequente, caratterizzata dalla presenza di sintomi gastrointestinali non specifici, associati a un'infiltrazione eosinofila del tratto gastrointestinale (una o più aree), senza coinvolgimento sistemico. La presentazione clinica è variabile, dipende dalla regione del tratto digestivo coinvolta (più spesso lo stomaco e/o il piccolo intestino): nausea, vomito, dolore addominale, perdita di peso e diarrea. Occasionalmente si possono associare altri segni: malassorbimento, anemia sideropenica, enteropatia da perdita di proteine, steatorrea. L'eziologia e la patogenesi della EGE sono poco chiare. Vari stimoli, tra cui allergeni alimentari, farmaci (azatioprina, sali d'oro, trimetoprim-sulfonamide) e deficit immunologici, possono scatenare un'infiltrazione eosinofila del tratto gastrointestinale, seguita dalla degranolazione con rilascio di citochine e danno cellulare. Nell'80% dei casi si osservano eosinofilia del sangue periferico e concentrazioni elevate di IgE sieriche. Il quadro istopatologico di solito evidenzia infiltrati eosinofili (oltre 20 eosinofili per campo) che interessano tutti e tre gli strati della parete gastrointestinale, con iperplasia delle cripte, ulcerazioni e atrofia dei villi. Descritta per la prima volta da Kaijser nel 1937, la EGE è una malattia molto rara la cui incidenza non è nota. I casi riportati appartengono per la maggior parte alle popolazioni Caucasiche, con una lieve predominanza nei maschi. La terapia si basa, in primo luogo, sulla dieta, in associazione con la corticoterapia orale durante le esacerbazioni acute della malattia. Può essere necessaria la corticoterapia di mantenimento a basse dosi per controllare la malattia. La prognosi è buona nonostante l'evoluzione cronica. *Autore: Dott. C. Henegar (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Gastroschisi

ORPHA2368

MIM: 230750

La gastroschisi è caratterizzata da visceri sporgenti dall'addome del feto/neonato sul lato destro dell'ombelico, che non sono ricoperti da un sacco. È dovuta a un'anomalia nella crescita dell'embrione, che solo raramente si associa ad altre malformazioni. In Europa, la prevalenza media della gastroschisi è stimata a 1/5.000 nati. Le lesioni intestinali associate dipendono dalla qualità della vascolarizzazione mesenterica e dal contatto tra le anse intestinali e il liquido amniotico. Quando l'ernia è stretta o le sue dimensioni diminuiscono, può osservarsi necrosi o ischemia progressiva degli intestini sporgenti: in questo caso la prognosi non è favorevole. L'eziologia non è nota. La diagnosi di solito è possibile prima della nascita con l'ecografia prenatale. La diagnosi prenatale permette di programmare il parto in unità specialistiche nelle quali è possibile effettuare immediatamente l'intervento chirurgico. La diagnosi differenziale si pone con l'onfalocele (si veda questo termine), che è più frequente e si associa ad altre malformazioni. Il trattamento è chirurgico e consiste nella chiusura della parete addominale. L'intervento non è sempre possibile immediatamente ed è necessario ricorrere a diverse tecniche di chiusura successiva. In presenza di una riduzione del volume del liquido amniotico è possibile effettuare trasfusioni di liquido amniotico in epoca prenatale per limitare le lesioni intestinali. La prognosi dipende dalla qualità funzionale delle anse intestinali e in genere è eccellente in oltre il 90% dei casi. *Autore: Prof. F. Bary (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

GCL

Vedere: Lipodistrofia congenita di Berardinelli-Seip

GEFS+

Vedere: Epilessia generalizzata con convulsioni febbrili plus

Geniospasma

ORPHA53372

MIM: 190100

Il geniospasma ereditario è una malattia del movimento caratterizzata da episodi di tremore involontario del mento e del labbro inferiore. La malattia è stata descritta in meno di 25 famiglie in Europa e negli USA, ed è stata osservata una leggera preponderanza maschile (rapporto maschi-femmine 1,3:1). L'esordio di solito avviene nell'infanzia e può essere preceduto da stress e fattori emotivi. Gli episodi possono insorgere durante il sonno. La malattia non si associa a difetti neurologici, anche se sono stati descritti occasionalmente disturbi del sonno, anomalie all'EEG e il coinvolgimento di altri muscoli facciali. È possibile un miglioramento spontaneo con l'età. È stato identificato un locus in 9q13-q21 in 4 generazioni diverse di una famiglia britannica. Tuttavia, non è stata osservata concatenazione con quella regione in una seconda famiglia della Gran Bretagna affetta dalla malattia, dato che suggerirebbe un'eterogeneità genetica. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Genitali ambigui - normale sviluppo delle strutture mülleriane

Vedere: Sindrome di Fuqua-Berkovitz

Genocondromatosi

ORPHA85197

MIM: 137360

La genocondromatosi è caratterizzata da condromatosi che, di solito, interessa le clavicole, l'estremità prossimale dell'omero e l'estremità distale del femore. Le lesioni sono bilaterali e simmetriche. È stata descritta in 4 soggetti della stessa famiglia ed è trasmessa come carattere autosomico dominante. La genocondromatosi 2, un'altra forma della malattia, presenta notevoli analogie con la genocondromatosi, ma è caratterizzata dal coinvolgimento delle ossa tubulari corte e da clavicole normali. È stata descritta in una famiglia non consanguinea. La genocondromatosi 2 viene trasmessa come carattere autosomico dominante. La genocondromatosi ha un decorso clinico benigno. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Genodermatosi "a coccarda" di Degos

Vedere: Eritrocheratodermia "a coccarda"

GEPD

Vedere: Epilessia generalizzata - discinesia parossistica

Gerodermia osteodisplastica

ORPHA2078

MIM: 231070

La gerodermia osteodisplastica è una malattia rara (sono stati riportati circa 25 casi), caratterizzata da cute lassa e corrugata, in particolare sul dorso delle mani e dei piedi, ritardo globale dello sviluppo e aspetto progeroide, associato ad alterazioni scheletriche, tra cui l'osteoporosi, i difetti vertebrali e le fratture. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

GHIS

Vedere: Sindrome da resistenza all'ormone della crescita

Gigantismo cerebrale

Vedere: Sindrome di Sotos

Gigantismo cerebrale - cisti mascellari

ORPHA2081

Questa sindrome è caratterizzata da gigantismo cerebrale associato alla sindrome del nevo delle cellule basali e a cisti mascellari. È stata descritta in meno di 10 pazienti appartenenti a due diverse famiglie. I segni neurologici comprendono l'idrocefalo, le malformazioni dei ventricoli, una sindrome cerebellare, calcificazioni intracraniche, disturbi oculomotori e, in alcuni casi, lievi disturbi del sistema nervoso periferico. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Gigantismo cerebrale, tipo Nevo

Vedere: Sindrome di Nevo

Gigantismo parziale - emipertrofia - macrocefalia

Vedere: Sindrome di Proteus

GIST

Vedere: Tumore stromale gastrointestinale familiare o sporadico

Glaucoma congenito

ORPHA98976

MIM: 133760

Vedere: Glaucoma ereditario

Glaucoma congenito di Peters

Vedere: Anomalia di Peters

Glaucoma - ectopia - sferofachia - rigidità articolare - bassa statura

ORPHA2084

MIM: 137765

Questa sindrome è caratterizzata da rigidità articolare progressiva, glaucoma, bassa statura e dislocazione del cristallino. È stata descritta in 3 membri della stessa famiglia (il nonno, la figlia e il nipote). La trasmissione è probabilmente autosomica dominante. È stato suggerito di definire la sindrome con l'acronimo GEMSS (Glaucoma, Ectopia, Microsferofachia, articolazioni rigide "Stiff joints", Statura bassa). Questa sindrome è simile per alcuni aspetti alla sindrome di Moore-Federman (si veda questo termine). *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Glaucoma ereditario

ORPHA359

MIM: 137700

Le forme ereditarie di glaucoma comprendono: 1) Il glaucoma congenito che insorge nei primi mesi di vita, in utero o alla nascita. Il glaucoma congenito isolato è caratterizzato da malformazioni minori dell'angolo iridocorneale della camera anteriore dell'occhio. I sintomi clinici comprendono la lacrimazione, la fotofobia e l'allargamento del globo oculare, con insorgenza nei primi mesi di vita. Il glaucoma è causato da un ostacolo al deflusso dell'umore acqueo e il trattamento è principalmente chirurgico. Il glaucoma congenito ha una frequenza di 1 ogni 10.000 nati nei Paesi occidentali ed è più elevata in alcuni Paesi (soprattutto in Medio Oriente). L'eredità è autosomica recessiva e i geni coinvolti sono CYP1B1, GLC3A e GLC3B. 2) Il glaucoma giovanile è un glaucoma primitivo ad angolo aperto, a insorgenza nelle prime due decadi di vita, caratterizzato da aumento della pressione intraoculare, escavazione della papilla del nervo ottico e riduzione del campo visivo. Il trattamento è sia medico che, spesso, chirurgico. La frequenza della malattia è sconosciuta, ma probabilmente è sottostimata. L'eredità è autosomica dominante, e il gene-malattia è MYOC. 3) Il glaucoma ad angolo aperto dell'adulto è la forma più frequente di glaucoma, con caratteristiche cliniche sovrapponibili a quelle del glaucoma giovanile, con insorgenza generalmente oltre i 40 anni. L'eziologia è probabilmente multifattoriale, con una componente ereditaria. Numerosi geni, incluso OPTN, sono coinvolti. *Autore: Dott. P. Dureau (marzo 2004)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare del glaucoma ereditario infantile (geni CYP1B1 e MYOC/TIGR)**

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO

Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare del glaucoma ereditario (geni MYOC, OPTN)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BRUTTINI Mirella, Dr. MELONI Ilaria, Pr. RENIERI Alessandra

Associazioni

Fedra ONLUS

Glaucoma giovanile

ORPHA98977

MIM: 610535

Vedere: Glaucoma ereditario

Glicinemia chetotica

Vedere: Acidemia propionica

Glicogenosi da deficit di fosforilasi epatica

ORPHA369

MIM: 232700

Questa glicogenosi (tipo 6B), detta anche malattia di Hers, è dovuta al deficit di fosforilasi epatica, enzima limitante della glicogenolisi, attivato da una cascata di reazioni enzimatiche: adenilato-ciclastasi, proteinchinasi dipendente dall'AMP ciclico, fosforilchinasi (responsabile della maggior parte dei casi di glicogenosi tipo 6). È una glicogenosi rara, a trasmissione autosomica recessiva. I pazienti hanno un'evoluzione clinica molto sfumata. Durante l'infanzia presentano epatomegalia e ritardo di crescita. Gli episodi ipoglicemici non sono molto gravi e sono poco frequenti, l'ipertransaminasemia e l'iperlipidemia sono moderate e incostanti. L'epatomegalia migliora generalmente con l'età per scomparire alla pubertà. La diagnosi biochimica si basa sull'evidenziazione, su biopsia

epatica, di un accumulo di glicogeno e di un deficit parziale di fosforilasi totale attiva. Il gene è stato localizzato sul cromosoma 14 (14q21-22), è stato clonato e sono state identificate alcune mutazioni. Una dieta ricca di carboidrati e pasti regolari sono sufficienti a prevenire l'ipoglicemia. (si veda anche questo termine: glicogenosi tipo 6 da deficit di fosforilchinas). *Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (luglio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della glicogenosi tipo 0, 6 e 9 (acido lattico)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
AIG - Associazione Italiana Glicogenosi - ONLUS

Glicogenosi da deficit di fosforilchinas

ORPHA370

MIM: 261750

Le glicogenosi da deficit fosforilchinas (tipo 6A e/o 9) sono le più comuni glicogenosi tipo 6 (circa 80%). I malati hanno un'evoluzione clinica molto sfumata (si veda anche il tipo 6B), sebbene in alcuni casi si possa presentare in forma più grave. La fosforilchinas è un enzima esadecamerico, tetramero contenente quattro subunità: [alfa, beta, gamma, delta] x 4. La glicogenosi tipo 6A (o 7), a trasmissione recessiva legata al cromosoma X (il 75% dei casi di tipo 6), causa un deficit epatico isolato, dovuto alla subunità regolatrice alfa, codificata dal gene PHKA2, localizzato in Xp22. A seconda che il deficit enzimatico possa essere dimostrato negli eritrociti e nel fegato o solo nel fegato, si distinguono due sottogruppi (XLG1 e XLG2), ma l'analisi autosomica ha dimostrato che si trattava di mutazioni della stessa subunità. La glicogenosi tipo 9, a trasmissione autosomica recessiva (10% dei casi di glicogenosi tipo 6 da deficit di fosforilchinas) causa un deficit espresso a livello del fegato, del muscolo e degli eritrociti, anche se il muscolo è poco colpito a livello clinico (ipotonia discreta). La subunità responsabile è quella regolatrice beta, codificata dal gene PHKB, localizzato in 16q. Inoltre, esistono alcuni rari casi molto gravi (a evoluzione cirrotica) di deficit epatico isolato (trasmissione autosomica recessiva), dovuti alla mutazione della subunità catalitica gamma codificata dal gene PHKG2 (localizzato in 16p); casi di deficit muscolare isolato; un caso di deficit cardiaco isolato. *Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (luglio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della glicogenosi tipo 0, 6 e 9 (acido lattico)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
AIG - Associazione Italiana Glicogenosi - ONLUS

Glicogenosi da deficit di LAMP2

ORPHA34587

MIM: 300257

La glicogenosi da deficit di LAMP2 (detta anche malattia di Danon) è caratterizzata da grave cardiomiopatia e da un grado variabile di debolezza muscolare, spesso associata a ritardo mentale. Ad oggi, sono state descritte più di 20 famiglie. La malattia si manifesta classicamente nei maschi con un'età superiore ai 10 anni. Il quadro clinico può essere grave in entrambi i sessi, ma l'esordio è generalmente più tardivo nelle femmine. La malattia si trasmette come carattere recessivo legato all'X ed è causata dalle mutazioni nel gene LAMP2, localizzato sul cromosoma Xq24. La proteina LAMP2 è una componente essenziale della membrana lisosomiale e sembra avere un ruolo nella fusione dell'autofagosoma-lisosoma. La diagnosi biologica si basa sulla dimostrazione della normale o elevata attività della maltasi acida in associazione alla biopsia musco-

lare che evidenzia grandi vacuoli (pieni di glicogeno e di prodotti della degradazione citoplasmatica) e in assenza della proteina LAMP2 mediante analisi immunocitochimica. La diagnosi può essere confermata dall'analisi molecolare del gene LAMP2. La diagnosi differenziale si pone con la miopatia legata all'X con autofagia eccessiva (XMEA) e con la glicogenosi tipo 2 (si vedano questi termini). L'identificazione della mutazione a livello del gene LAMP2 permette di individuare i portatori nei familiari degli affetti. La consulenza genetica è complicata dalla natura eterogenea della malattia, anche tra i maschi della stessa famiglia. La diagnosi prenatale si può eseguire per i familiari dei pazienti una volta che sia stata caratterizzata la mutazione responsabile della malattia. Non esiste un trattamento specifico per questa patologia. Il trattamento sintomatico è necessario per i sintomi cardiaci e i pazienti possono necessitare di trapianto cardiaco. I pazienti sono a rischio di morte improvvisa a causa dell'aritmia che colpisce i giovani adulti. *Autori: Dott. R. Froissart e Dott. I. Maire (luglio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare ed immunocitochimica della malattia di Danon (gene LAMP2)

Venetian Institute of Molecular Medicine, PADOVA
Pr. ANGELINI Corrado, Dr. NASCIMBENI Annachiara, Dr. TASCA Elisabetta

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
AIG - Associazione Italiana Glicogenosi - ONLUS
UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Glicogenosi di Fanconi-Bickel

ORPHA2088

MIM: 227810

La glicogenosi di Fanconi-Bickel (FBG) è una malattia rara da accumulo di glicogeno, caratterizzata dall'accumulo epatorenale di glicogeno, grave disfunzione dei tubuli renali e anomalie del metabolismo del glucosio e del galattosio. La prevalenza non è nota, ma al momento sono stati descritti meno di 200 casi. L'esordio avviene nei primissimi mesi di vita e si manifesta con ritardo della crescita, poliuria e rachitismo da perdite a livello dei tubuli prossimali. Il ritardo della crescita e l'epatosplenomegalia, che produce una protrusione dell'addome, sono evidenti a partire dalla prima infanzia. La pubertà è ritardata. È stata osservata anche osteopenia generalizzata, che causa fratture durante l'infanzia, e che evolve successivamente in osteoporosi. Alcuni pazienti presentano anche una distribuzione anomala del grasso corporeo. La FBG viene trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni eterozigoti composte o omozigoti del gene SLC2A2 (3q26.2-q27). La diagnosi può essere sospettata in base ai sintomi clinici, ai segni radiologici che evidenziano il rachitismo, e ai risultati degli esami di laboratorio che evidenziano la disfunzione dei tubuli renali prossimali (livelli elevati di glicosuria, proteinuria, fosfaturia, ipofosfatemia, aminoaciduria e iperuricemia). Sono comunque stati individuati diversi casi di FBG attraverso lo screening neonatale dei livelli di galattosio. Altre anomalie di laboratorio comprendono l'ipoglicemia a digiuno, la chetonuria e l'ipercolesterolemia. Nei pazienti affetti da FBG, è stato osservato anche un aumento dell'attività della biotinidasi nel siero, che è stato recentemente proposto come marker diagnostico per questa sindrome e per altre malattie da accumulo di glicogeno. Le biopsie ri-

velano steatosi epatica e accumulo di glicogeno negli epatociti e nelle cellule tubulari renali prossimali. La diagnosi può essere confermata attraverso l'identificazione delle mutazioni del gene SLC2A2. La diagnosi differenziale più importante si pone con la malattia da accumulo di glicogeno di tipo 1, che è dovuta al deficit di glucosio-6-fosfatasi (si veda questo termine). È possibile la diagnosi prenatale nelle famiglie nelle quali è già stata identificata la mutazione di SLC2A2. Il trattamento della FBG è sintomatico e prevede il compenso della sindrome renale attraverso il ricambio di acqua ed elettroliti. Per prevenire il rachitismo ipofosfatemico è essenziale la somministrazione di vitamina D e di fosfato. I pazienti devono seguire una dieta povera di galattosio, analoga a quella dei soggetti diabetici, e l'apporto di carboidrati deve essere garantito dal fruttosio. La prognosi a lungo termine non è nota. La disfunzione dei tubuli renali persiste nell'età adulta, anche se in molti casi non sembra evolvere in insufficienza renale. La dieta e le supplementazioni alleviano alcuni sintomi della FBG, anche se non sono in grado di incidere sulla crescita e per questo, in età adulta, la statura rimane bassa. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2008)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
AIG - Associazione Italiana Glicogenosi - ONLUS

Glicogenosi epatorenale

Vedere: Glicogenosi, tipo 1

Glicogenosi, tipo 0

ORPHA2089

MIM: 240600

La glicogenosi tipo 0 o deficit di glicogeno-sintetasi non è una glicogenosi propriamente detta, in quanto il deficit enzimatico comporta una diminuzione delle riserve di glicogeno. Si tratta di un deficit genetico molto raro a trasmissione autosomica recessiva. I sintomi clinici comprendono l'ipoglicemia a digiuno (senza epatomegalia), associata ad affaticamento mattutino e, sul piano biochimico, iperchetonemia senza iperalaninemia, né iperlattacidemia. Dopo i pasti compaiono sia una importante iperglicemia, sia un aumento dei lattati e dell'alanina. La diagnosi di laboratorio, sospettata dopo prove da carico di glucosio, richiede una biopsia epatica, che dimostra una concentrazione di glicogeno normale o poco diminuita e permette di mettere in evidenza il deficit enzimatico (che non è espresso nel muscolo, negli eritrociti, nei leucociti o nei fibroblasti). Il gene è stato localizzato sul cromosoma 12p22.2. La sua struttura è conosciuta e sono state identificate diverse mutazioni, che, in alcuni casi, permettono la conferma diagnostica senza ricorrere alla biopsia epatica. La terapia è dietetica, con pasti frequenti, ricchi in proteine durante la giornata e arricchiti di aminoacidi alla sera. *Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della glicogenosi tipo 0, 6 e 9 (acido lattico)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
AIG - Associazione Italiana Glicogenosi - ONLUS

Glicogenosi, tipo 1

ORPHA364

MIM: 232200

Le glicogenosi tipo 1 (malattia di von Gierke) sono dovute a una disfunzione del sistema della glucosio-6-fosfatasi, tappa chiave della regolazione della glicemia. Il deficit interessa sia la subunità catalitica (tipo 1A), sia il trasportatore del glucosio-6-fosfato (tipo 1B). La loro incidenza è dell'ordine di 1/100.000 nati e la trasmissione è autosomica recessiva. I pazienti presentano scarsa tolleranza al digiuno, epatomegalia, ritardo

staturato-ponderale (che generalmente migliora con una dieta appropriata), osteoporosi, facies paffuta, ipotonia, ritardo delle acquisizioni, reni grandi e coinvolgimento delle funzioni piastriniche. Nel tipo 1B è anche presente una tendenza alle infezioni secondarie a neutropenia, gengivostomatiti aftose recidivanti e infiammazione cronica dell'intestino. La diagnosi biologica, che si basa sull'evidenza di alterazioni biologiche a livello basale e sulle prove funzionali, è confermata dall'evidenza del deficit specifico, che è valutabile su una biopsia di fegato preferibilmente non congelato. I geni dei tipi 1A e 1B sono stati localizzati sui cromosomi 17 e 11, che sono stati clonati e nei quali sono state identificate alcune mutazioni, e consentono la diagnosi prenatale di queste glicogenosi. Il trattamento dietetico è rivolto a evitare le ipoglicemie (pasti frequenti, nutrizione enterale notturna con sondino naso-gastrico e integrazione orale di amido crudo), l'acidosi (restrizione di fruttosio e galattosio) e le complicazioni epatiche (adenomi). Il trapianto di fegato, utilizzato nei casi più rari quando si ha un'evoluzione verso l'epatocarcinoma, corregge le crisi ipoglicemiche. *Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (gennaio 2002)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle glicogenosi, tipo 1A e 1B (geni G6PC)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA
Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi biochimica della glicogenosi tipo 1 (dosaggio acido lattico e acidi organici urinari)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare della glicogenosi tipo 1A

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della glicogenosi di tipo 1A (gene G6PC)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
AIG - Associazione Italiana Glicogenosi - ONLUS

Glicogenosi, tipo 2

ORPHA365

MIM: 232300

La glicogenosi tipo 2 è una malattia da accumulo lisosomiale da deficit di alfa-1,4-glucosidasi acida, che idrolizza il glicogeno in unità di glucosio e comporta un accumulo intraliosomiale di glicogeno. La trasmissione è autosomica recessiva. Il deficit è ubiquitario, ma è espresso solo a livello di alcuni organi (soprattutto cuore e/o muscolo scheletrico). La forma infantile o malattia di Pompe si manifesta prima dei 3 mesi con grave ipotonia, difficoltà alla suzione/deglutizione, cardiomiopatia ipertrofica ed epatomegalia progressiva; il decesso sopraggiunge entro i 2 anni. Esistono forme giovanili, ma soprattutto forme dell'adulto, caratterizzate da miopatia dei cingoli, che esordisce a partire dagli arti inferiori, con una evoluzione finale che dipende dall'interessamento dei muscoli respiratori. La diagnosi biologica si basa sulla dimostrazione del deficit enzimatico (linfociti, fibroblasti, biopsia del trofoblasto studiata con metodo diretto). L'esistenza di pseudo-deficit può complicare la diagnosi prenatale. Il gene è stato localizzato sul cromosoma 17q23. Alcune mutazioni sono più frequenti, ma la presenza di mutazioni diverse si accorda con l'eterogeneità clinica. Oltre al trattamento sintomatico sono in corso test clinici di terapia sostitutiva mediante enzima ricombinante su neonati e su 3 pazienti in età giovanile. Oltre alla terapia sintomatica, è disponibile in Europa la terapia enzimatica ricombinante per il trattamento della malattia di Pompe. Sono in corso sperimentazioni cliniche di terapia sostitutiva enzimatica nei pazienti giovani e tra breve avranno inizio anche nei pazienti adulti. *Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della glicogenosi tipo 2

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Pr. BERTINI Enrico

Screening dell'attività enzimatica su spot di sangue

per la malattia di Pompe

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. BRACCO Guglielmo, Dr. PAGLIARDINI Severo

Diagnosi biochimica della glicogenosi tipo 2

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della glicogenosi tipo 2

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi molecolare e biochimica della glicogenosi tipo 2 (gene GAA)

Venetian Institute of Molecular Medicine, PADOVA

Pr. ANGELINI Corrado, Dr. NASCIMBENI Annachiara, Dr. TASCA Elisabetta

Diagnosi biochimica della malattia di Pompe (dosaggio oligosaccaridi urinari)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi enzimatica della malattia di Pompe

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. PARENTI Giancarlo

Diagnosi biochimica e molecolare della glicogenosi tipo 2 (gene GAA)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica della glicogenosi tipo 2

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

AIG - Associazione Italiana Glicogenosi - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Glicogenosi, tipo 3

ORPHA366

MIM: 232400

La glicogenosi tipo 3 (malattia di Cori o di Forbes) è dovuta al deficit dell'enzima deramificante, la cui azione, coordinata con quella della fosforilasi, è necessaria alla degradazione del glicogeno. L'enzima (amilo-1,6 glicosidasi) ha diversi siti catalitici responsabili di attività transferasica e idrolitica. L'incidenza è stimata in circa 1/100.000 nati (può essere maggiore nelle popolazioni nord-africane) e la sua trasmissione è autosomica recessiva. La sintomatologia è meno grave rispetto al tipo 1. La tolleranza al digiuno è variabile, ma gli episodi di ipoglicemia sono generalmente meno gravi e occasionalmente l'epatomegalia precoce scompare nell'età adulta. Nella maggior parte dei casi si associa a ipotonia muscolare e cardiomiopatia ipertrofica. Fatta eccezione per alcuni casi a evoluzione cirrotica o miopatica, di solito si osserva un miglioramento alla pubertà. Le alterazioni biochimiche comprendono ipoglicemia senza acidosi, ipertrigliceridemia, ipertransaminasemia nell'infanzia. A differenza del tipo 1, c'è risposta al glucagone dopo i pasti. Il deficit enzimatico può essere evidenziato su biopsia epatica o sul trofoblasto, nei leucociti non congelati e nei fibroblasti. Il gene è stato localizzato sul cromosoma 1p21, è stato clonato e sono state identificate alcune mutazioni. Il trattamento è dietetico: in caso di ipoglicemia si raccomanda un'alimentazione enterale notturna, mediante sondino naso-gastrico e pasti frequenti arricchiti di amido crudo. *Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (luglio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della glicogenosi tipo 3 (dosaggio acido lattico e aminoacidi plasmatici)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

AIG - Associazione Italiana Glicogenosi - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Glicogenosi, tipo 4

ORPHA367

MIM: 232500

La glicogenosi tipo 4 (malattia di Andersen o amilopectinosi) è causata dal deficit di enzima ramificante (GBE), responsabile dell'accumulo di glicogeno a struttura anomala, meno ramificata, che richiama quella dell'amilopectina. È una glicogenosi rara e grave, a trasmissione autosomica recessiva. La malattia è eterogenea. Esistono forme estremamente gravi con riduzione dei movimenti fetali, artrogriposi, ipoplasia polmonare e morte perinatale. Nella forma classica i bambini, normali alla nascita, sviluppano durante i primi mesi epatomegalia con ritardo dello sviluppo e ipotonia. L'evoluzione è verso una cirrosi rapidamente evolutiva, con ipertensione portale e ascite, che porta alla morte nella prima infanzia. È stata descritta in alcuni casi una forma epatica non evolutiva. Esistono forme più tardive, caratterizzate da debolezza muscolare o da cardiomiopatia, che porta a insufficienza cardiaca e forme neurologiche dell'adulto. La diagnosi biochimica si basa sull'evidenziazione, su biopsia, di glicogeno a struttura anomala e sulla dimostrazione di un deficit enzimatico nel fegato, nel muscolo, negli eritrociti, nei fibroblasti, nel trofoblasto o sugli amniociti in coltura. Il gene è stato clonato e sono state identificate mutazioni. La glicogenosi, caratterizzata da estese lesioni del motoneurone superiore e inferiore, può manifestarsi anche in assenza di deficit dell'enzima ramificante. Questo indica che lo stesso fenotipo può essere il risultato di difetti biochimici differenti. È evidente che la glicogenosi tipo 4 esiste in forme multiple che presentano eterogeneità enzimatica e molecolare. Non esiste trattamento specifico. Nelle forme gravi, senza interessamento cardiaco, può essere proposto il trapianto epatico. *Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (febbraio 2005)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

AIG - Associazione Italiana Glicogenosi - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Glicogenosi, tipo 5

ORPHA368

MIM: 232600

La glicogenosi tipo 5 (malattia di McArdle) è dovuta al deficit di fosforilasi muscolare. I pazienti presentano una sindrome da intolleranza muscolare allo sforzo, con mialgie, crampi, affaticamento e debolezza muscolare. Dopo l'esercizio, la metà dei pazienti presenta un aumento importante di creatinichinasi e raddoppiamento con mioglobinuria (urine scure), che può esitare in insufficienza renale acuta. Infine, molti presentano un fenomeno di "second wind": stanchezza, vomito, debolezza muscolare, mialgie, crampi e mioglobinuria. Generalmente la malattia si presenta nella forma classica, ma alcuni malati possono presentare forme molto sfumate e sono note forme infantili rapidamente fatali con ipotonia, debolezza muscolare generalizzata e insufficienza respiratoria progressiva. La diagnosi biologica si basa sulla dimostrazione del mancato aumento dei lattati alla prova da sforzo sotto ischemia e un accumulo di glicogeno e di un deficit di fosforilasi sulla biopsia muscolare. La trasmissione è autosomica recessiva. Il gene è stato localizzato sul cromosoma 11 (11q13), è stato clonato e sono state identificate varie mutazioni. La mutazione R49X è la più frequente nella popolazione caucasica. La dieta

iperproteica non sembra in grado di migliorarne l'evoluzione. Il trattamento di solito proposto consiste in un allenamento fisico controllato, finalizzato a sviluppare le capacità ossidative mitocondriali muscolari, associato a una dieta a base di glucidi, che deve essere programmata in rapporto all'esercizio. *Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (luglio 2003)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
AIG - Associazione Italiana Glicogenosi - ONLUS
UILD - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Glicogenosi, tipo 6A

Vedere: Glicogenosi da deficit di fosforilchinasi

Glicogenosi, tipo 6B

Vedere: Glicogenosi da deficit di fosforilasi epatica

Glicogenosi, tipo 7

ORPHA371

MIM: 232800

La glicogenosi tipo 7 (malattia di Tarui) è una malattia rara (circa 30 casi) che interessa principalmente i giapponesi e gli ebrei ashkenaziti. È dovuta al deficit di isoenzima muscolare della fosfofruttochinasi, enzima chiave della regolazione della glicolisi anaerobica, che comprende tre isoenzimi (muscolo, fegato e piastrine). I malati presentano una sindrome da intolleranza muscolare allo sforzo, più grave rispetto al tipo 5 e senza fenomeni di "second wind": stanchezza, vomito, debolezza muscolare, mialgie, crampi e mioglobinuria. Si associa a una emolisi compensata (aumento della bilirubina e dei reticolociti) e iperuricemia. È nota anche una forma neonatale rapidamente fatale (6 famiglie). La diagnosi biologica si basa sulla dimostrazione sulla biopsia muscolare di un accumulo di glicogeno a struttura anomala e di un deficit enzimatico (da 1 a 33% di attività residua, mentre negli eritrociti è superiore al 50%). La modalità di trasmissione è autosomica recessiva, sebbene siano stati riportati alcuni casi pseudodominanti ed eterozigoti sintomatici. Il gene è stato localizzato sul cromosoma 1 (1q) e sono state identificate circa 20 mutazioni. Il trattamento consiste nell'evitare esercizi intensi. I glucidi comporterebbero una diminuzione delle prestazioni (da diminuzione degli acidi grassi liberi e dei corpi chetonici). *Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (febbraio 2005)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
AIG - Associazione Italiana Glicogenosi - ONLUS
UILD - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Glicogenosi, tipo 9

Vedere: Glicogenosi di Fanconi-Bickel

Glicogenosi, tipo 9

Vedere: Malattia da deposito di glicogeno, tipo 9

Glioblastoma

ORPHA360

MIM: 137800

I glioblastomi sono tumori maligni astrocitari (di IV grado secondo la classificazione OMS). Sono le neoplasie cerebrali degli adulti più comuni, con un'incidenza annuale di circa 1/33.330. La prevalenza è stimata in circa 1/10.000. Possono insorgere a tutte le età, ma nel 70% dei casi sono diagnosticati a un'età compresa tra 45 e 70 anni. I tumori si localizzano di solito negli emisferi cerebrali, ma possono avere sede in tutto il sistema nervoso centrale. Il tumore ha spesso un decorso rapidamente progressivo (intorno ai 2-3 mesi), tranne quando il glioblastoma si sviluppa a partire da un astrocitoma preesistente di basso grado (glioblastoma secondario). I segni

neurologici sono aspecifici in quanto sono secondari all'ipertensione endocranica e comprendono la cefalea e il vomito, spesso in associazione ai cambiamenti del comportamento o a deficit neurologici focali. Sono state descritte alcune varianti istologiche (gliosarcoma e glioblastoma a cellule giganti), per le quali i protocolli di terapia sono simili a quelli del glioblastoma. La causa della malattia non è nota, ad eccezione di quando insorge dopo un'irradiazione terapeutica al cervello eseguita per un'altra malattia. Le mutazioni genetiche note consistono nell'amplificazione del gene EGFR (7p12), nelle mutazioni nel gene TP53 (17p13.1) e nella perdita del cromosoma 10 e variano in rapporto alla natura del tumore: glioblastoma primario (de novo) o glioblastoma secondario (che si sviluppa da un tumore astrocitario benigno). Le indagini radiologiche, la tomografia computerizzata (TAC) e la risonanza magnetica (RM) consentono di evidenziare l'infiltrazione tumorale che si può associare ad aree alterne di aumentato contrasto e di necrosi. La diagnosi differenziale si pone con le malattie infettive e parassitarie che coinvolgono il sistema nervoso centrale. Le forme familiari sono molto rare ma il tumore può insorgere come parte di una sindrome genetica, come la sindrome di Turcot, la neurofibromatosi tipo 1 o la sindrome di Li-Fraumeni (si vedano questi termini). Il trattamento di prima scelta è di solito chirurgico, sia per confermare la diagnosi attraverso una biopsia, sia per rimuovere il più estensivamente possibile la massa tumorale. Una resezione completa può essere eseguita solo di rado, dato che di solito le cellule tumorali si infiltrano nel cervello circostante. Il trattamento viene integrato dalla radioterapia mirata a livello del letto tumorale, in combinazione con la chemioterapia (nitrosurea e temozolamide). In termini di sopravvivenza, i benefici di un trattamento adiuvante dopo l'intervento chirurgico sono significativi, anche se rimangono modesti. Nel caso di recidiva, possono essere eseguiti la chemioterapia di seconda scelta o un secondo intervento chirurgico. Data la relativa rarità del tumore, la presa in carico dei pazienti deve essere effettuata da un gruppo multidisciplinare di esperti in neuro-oncologia nel contesto di eventuali studi rivolti a definire la sopravvivenza e a migliorare la qualità della vita del paziente. La prognosi è sfavorevole, soprattutto in assenza di resezione totale, nei pazienti in età avanzata e in caso di grave deficit neurologico. *Autore: Dott. J. Grill (novembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dei tumori gliali del sistema nervoso centrale

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA
Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO Vincenzo

Diagnosi molecolare delle patologie associate a TP53 (gene TP53)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Glioblastoma multiforme

Vedere: Glioblastoma

Globodonzia

Vedere: Sindrome otodentale

Glomangiomas

Vedere: Malformazione glomovenosa

Glomangiomi multipli ereditari

Vedere: Malformazione glomovenosa

Glomerulonefrite membranosa congenita da alloimmunizzazione materna anti-endopeptidasi neutra

ORPHA69063

La glomerulonefrite membranosa congenita da alloimmunizzazione materna anti-endopeptidasi neutra (NEP) è una malattia immune fetto-materna, caratterizzata da sindrome nefrosica (con significativa eliminazione di proteine con le urine), ipertensione e insufficienza renale alla nascita. Finora sono stati descritti solo 5 neonati nati da 4 madri appartenenti a 3 famiglie caucasiche non consanguinee. I sintomi renali scompaiono nel primo mese, anche se nell'adulto può presentarsi insufficienza renale cronica. Nelle forme più gravi possono associarsi anomalie dei tubuli prossimali (sindrome di Fanconi) e insufficienza respiratoria. L'esame ecografico durante la gravidanza può rivelare iperecogenicità renale e oligoidramnios. Gli anticorpi anti-NEP vengono prodotti durante la gravidanza in quanto le madri presentano un deficit di NEP, da mutazioni troncanti autosomiche dominanti nell'esone 7 o nell'esone 15 del gene MME (che codifica per NEP). Le madri presentano un'immunizzazione in caso di aborto o di gravidanza, quando il sistema immunitario è esposto agli antigeni NEP espressi dalle cellule fetali e dalle cellule placentari. Il deficit completo di NEP non sembra associarsi a nessuna disfunzione organica o ad alterazioni immunologiche. La diagnosi di alloimmunizzazione anti-NEP si basa sull'immunofluorescenza e sull'analisi mediante Western blotting. Il deficit di NEP può essere evidenziato nelle urine materne attraverso un dosaggio enzimatico specifico o al Western Blot. La sindrome deve essere differenziata da altre cause di nefropatia membranosa a esordio precoce (sifilide, infezione da virus dell'epatite B) e dalla sindrome nefrosica ereditaria da mutazione delle proteine dei podociti. La ricorrenza della malattia renale è molto grave dopo la seconda gravidanza, a causa di una risposta molto forte degli anticorpi anti-NEP. Le madri con precedenti familiari devono sottoporsi a indagini di laboratorio per accertare la presenza del deficit di NEP e ricorrere a trattamenti basati sull'associazione tra immunoglobuline per via venosa, corticosteroidi e plasmateresi, in modo da fare diminuire il livello degli anticorpi anti-NEP circolanti responsabili della nefropatia. I neonati affetti da nefropatia membranosa congenita devono essere trattati con agenti protettivi dei reni, per tenere sotto controllo l'ipertensione e la proteinuria e devono sottoporsi a un follow-up regolare fino all'età adulta. La prognosi renale non è nota, ma è stata riscontrata una ricorrenza tardiva della sindrome nefrosica. *Autore: Prof. P. Ronco (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Glomerulopatia immunotattoide o fibrillare

ORPHA91137

Le glomerulopatie fibrillari e immunotattoidi sono malattie molto rare da accumulo renale che spesso vengono raggruppate insieme. La loro prevalenza non è nota, ma finora sono stati riportati circa 50 casi. La maggior parte dei pazienti ha oltre 50 anni ed è stato registrato un picco di incidenza della glomerulopatia immunotattoide verso i 60 anni. Queste glomerulopatie sono caratterizzate da proteinuria associata a sindrome nefrotica in due terzi dei casi, spesso insieme a un'ematuria microscopica o a volte macroscopica. Nell'80% dei pazienti è presente insufficienza renale e nel 50% insufficienza renale terminale entro un anno dall'esordio della malattia. La glomerulopatia immunotattoide si associa a disturbi linfoproliferativi, invece l'eziologia della glomerulopatia fibrillare non è nota. La diagnosi si basa sulle analisi delle biopsie renali tramite microscopia ottica, immunofluorescenza e microscopia elettronica. La microscopia ottica mostra dei depositi anomali a livello del flocculo, nel contesto dell'asse mesangiale e lungo i lati esterni ed endoteliali delle pareti dei glomeruli. A differenza dei depositi amiloidi, i depositi nella glomerulopatia fibrillare e immunotattoide non reagiscono positivamente alla colorazio-

ne al rosso Congo. Questi risultati sono confermati dagli studi immunostochimici che spesso mostrano depositi monotipici non amiloidi in caso di glomerulopatia immunotattoide e depositi di IgG4 policlonali nella glomerulopatia fibrillare. In alcuni casi, i glomeruli sono responsabili dell'aspetto dei noduli mesangiali. Le analisi con la microscopia elettronica permettono di distinguere depositi granulari e organizzati. Nella glomerulopatia immunotattoide, i depositi sono microtubulari, con un diametro che varia tra 20 e 50 nm. La glomerulopatia fibrillare è caratterizzata dalla presenza di fibrille che variano di dimensione tra 15 e 20 nm (invece le fibrille amiloidi variano tra 8 e 12 nm). La diagnosi differenziale si pone con la glomerulonefrite proliferativa e la glomerulosclerosi nodulare diabetica (tipo Kimmelstiel-Wilson). È di solito proposto il trattamento con corticosteroidi e immunosoppressori, ma l'efficacia di queste terapie non è stata ancora stabilita con esattezza. È stata usata in alcuni casi la terapia con anticorpi anti-CD20. Può essere proposto il trapianto renale, ma esiste il rischio di ricorrenza. La prognosi è grave. *Autore: Dott. L.H. Noël (luglio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Glomerulopatia - ipotrichia - telangectasia

ORPHA2087

MIM: 137940

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra glomerulonefrite con proliferazione delle membrane e complemento normale, riduzione dei capelli, agenesia delle sopracciglia e delle ciglia, telangectasia cutanea e altri segni. È stata descritta in meno di 10 pazienti, a esordio nell'infanzia. La trasmissione sembra essere autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Glucosuria renale

ORPHA69076

MIM: 233100

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Glucosuria renale familiare

Vedere: Glucosuria renale

Glutaricaciduria, tipo 2

Vedere: Deficit multiplo di FAD deidrogenasi

Glutaricaciduria, tipo 3

Vedere: Deficit di glutaril-CoA ossidasi

GM2-gangliosidosi, variante B, B1, AB

Vedere: Malattia di Tay-Sachs

GOSHS

Vedere: Sindrome da megacolon di Goldberg-Shprintzen

Gozzo - sordità

Vedere: Sindrome di Pendred

Granulazioni laringee e oculari nei bambini indiani

Vedere: Sindrome LOGIC

Granulomatosi a cellule di Langerhans

Vedere: Istiocitosi a cellule di Langerhans

Granulomatosi con cutis laxa

ORPHA33111

La granulomatosi con cutis laxa (GSS) è una variante della micosi fungoide (MF; si veda questo termine). Si tratta di una forma di linfoma cutaneo a cellule T, caratterizzata da aree circoscritte con cute lassa e cascante. Sono stati descritti finora meno di 50 casi. La GSS colpisce prevalentemente i maschi (rapporto maschi/femmine 2,9:1). L'esordio di solito si verifica nell'età adulta. La malattia è caratterizzata dalla formazione lenta di grandi aree di cute lassa nei siti delle principali pieghe cutanee (ascelle e inguine). Sebbene la GSS sia considerata una variante della MF, è stata osservata l'associazione con il linfoma di Hodgkin in circa un terzo dei pazienti. L'eziologia non è nota. In un caso è stata osservata una traslocazione cromosomica, t(3;9)(q12;p24). La diagnosi si basa sul quadro clinico che è caratteristico e sui segni istologici che rivelano un'infiltrazione nel derma delle cellule T (con fenotipo CD3+, CD4+ e CD8-) associata a segni di granulomatosi e alla presenza di cellule giganti multinucleate. Le analisi molecolari rivelano un riarrangiamento monoclonale dei geni dei recettori delle cellule T. La cutis laxa acquisita (si veda questo termine) si pone in diagnosi differenziale con la GSS e la loro discriminazione è possibile in base ai risultati degli esami istologici. Non è disponibile un trattamento affidabile. In casi aneddotici, sono state testate diverse terapie (per lo più gli stessi trattamenti utilizzati per la MF), che hanno prodotto risultati variabili. Molti pazienti presentano un decorso clinico subdolo. *Autore: Dott. L. Cerroni (giugno 2009)*.

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Granulomatosi cronica

ORPHA379

MIM: 138990

La granulomatosi cronica è una malattia ereditaria a trasmissione recessiva legata all'X o autosomica. È caratterizzata da un difetto di distruzione dei funghi e dei batteri fagocitati dai neutrofili polimorfonucleati e dai macrofagi, secondario a un'anomalia della NADPH ossidasi, produttrice di radicali liberi dell'ossigeno. Esistono quattro diverse forme genetiche. Il deficit della catena pesante del citocromo (legato all'X) è il più comune. L'incidenza è di 1/500.000. La terapia consiste essenzialmente nella prevenzione delle infezioni batteriche e fungine mediante l'uso di antibiotici e antifungini. In alcuni casi può essere proposto un allotrapianto di cellule staminali emopoietiche. *Autore: Prof. A. Fischer (gennaio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della granulomatosi cronica

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare della granulomatosi cronica legata all'X

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Granulomatosi di Wegener

ORPHA900

MIM: 608710

La granulomatosi di Wegener è una vasculite necrotizzante dei piccoli vasi caratterizzata dall'associazione tra l'infiammazione della parete dei vasi e la granulomatosi extravascolare. È una malattia rara con una prevalenza stimata tra 1/42.000 e 1/6.400 abitanti e un'incidenza annuale che varia tra 2 e 12 per milione. Sono interessati entrambi i sessi. L'età media di esordio è 45 anni, anche se la condizione è stata descritta in soggetti molto anziani e nei bambini. Nella sua forma completa, la malattia è clinicamente caratterizzata da manifestazioni dell'orecchio, del naso e della gola nel 70-100% dei pazienti (ostruzione nasale persistente, sinusite, rinite emorragica e/o crostosa, otite media sierosa, perdita dell'udito e/o deformità della sella del naso), coinvolgimento polmonare (noduli, emorragia alveolare e da infiltrazione) e malattia renale (tipicamente una glomerulonefrite necrotizzante extracapillare). Sono frequenti i sintomi generali (astenia, febbre, artralgia, mialgia e/o perdita di peso). Nell'11-68% dei pazienti è presente una neuropatia periferica (in particolare, una multilineare) e nel 6-13% dei casi sono stati osservati sintomi a carico del sistema nervoso centrale (cefalee, deficit sensitivo-motorio, emiplegia ed epilessia). Nel 10-50% dei pazienti sono state osservate lesioni cutanee (porpora, papule e ulcere). Sono frequenti le anomalie oculari (14-60% dei casi). È meno comune il coinvolgimento cardiaco (meno del 10% dei pazienti) che spesso è asintomatico. L'eziologia non è nota. La diagnosi si basa sul riconoscimento del quadro clinico e sulla rilevazione degli anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA) nel siero, in particolare cANCA anti-PR3. La biopsia della cute o dei tessuti del naso, dei polmoni e dei reni dovrebbe permettere la conferma della diagnosi. Il trattamento delle forme sistemiche si basa sulla corticoterapia in associazione alla somministrazione intravenosa di ciclofosfamide, inizialmente ogni 2 settimane e in seguito ogni 3 settimane fino alla remissione. Per la terapia di mantenimento viene usato un agente immunosoppressivo alternativo (azatioprina o metotrexato). Con il trattamento, la remissione della malattia è raggiunta nell'85% dei casi, ma la ricorrenza è presente nella metà dei pazienti nei 5 anni successivi alla diagnosi. *Autore: Prof. L. Guillevin e Dott. C. Pagnoux (luglio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi immunologica della granulomatosi di Wegener

Policlinico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Granulomatosi lipofagica intestinale

Vedere: Malattia di Whipple

Granulomatosi Wegener-simile

Vedere: Broncopneumopatia cronica da deficit di TAP

GTN

Vedere: Tumore trofoblastico della gravidanza

GVH

Vedere: Malattia da rigetto del trapianto (graft versus host disease)

H

H-ABC

Vedere: Ipomielinizzazione con atrofia dei gangli basali e del cervelletto

Habitus Prader-Willi - osteopenia - camptodattilia

Vedere: Sindrome di Urban-Rogers-Meyer

HAE

Vedere: Angioedema ereditario

HAE-1

Vedere: Angioedema ereditario, tipo 1

HAE-2

Vedere: Angioedema ereditario, tipo 2

HAE-3

Vedere: Angioedema ereditario, tipo 3

Hawkinsinuria

ORPHA2118

MIM: 140350

La hawkinsinuria è un disturbo congenito del metabolismo della tirosina, caratterizzato da ritardo della crescita, acidosi metabolica persistente, capelli radi e fini ed escrezione urinaria di un metabolita di un aminoacido ciclico insolito, la hawkinsina ([2-l-cisteina-S-yl, 4-diidrossicicloex-5-en-1-yl] acido acetico). La prevalenza non è nota, ma la malattia sembra essere molto rara essendo state descritte solo poche famiglie. I sintomi insorgono nei neonati nutriti con latte in polvere o di mucca o dopo lo svezzamento dal latte materno. La malattia è trasmessa come carattere autosomico dominante ed è causata dalle mutazioni A33T della 4-idrossifenilpiruvato diossigenasi (4-HPPD), un enzima che catalizza la conversione dell'idrossifenilpiruvato in omogentisato. La diagnosi viene confermata attraverso l'individuazione di metaboliti caratteristici della tiroxina nelle urine, con l'analisi degli acidi organici. I pazienti vengono trattati con acido ascorbico e seguono una dieta povera di proteine (in particolare, un'assunzione minima di fenilalanina e tirosina). Attraverso questa dieta i pazienti crescono normalmente e scompaiono l'acidosi metabolica. La prognosi dei pazienti affetti da hawkinsinuria è buona, anche se continuano a espellere l'hawkinsina nelle urine, i sintomi migliorano in modo significativo dopo il primo anno di vita e i bambini sono asintomatici prima di raggiungere la tarda infanzia. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della hawkinsinuria

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica della hawkinsinuria

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

HHT

Vedere: Malattia di Rendu-Osler-Weber

HIES, autosomica dominante

Vedere: Sindrome iper-IgE, autosomica dominante

HIES, autosomica recessiva

Vedere: Sindrome iper-IgE, autosomica recessiva

HMN5B

Vedere: Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 17

HMSN 5

Vedere: Neuropatia sensitivo-motoria ereditaria, tipo 5

HOMG2

Vedere: Ipomagnesemia isolata, autosomica dominante

HPT-JT

Vedere: Iperparatiroidismo - sindrome da tumore della mandibola

HSAN1B

Vedere: Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 1B

HSAN 2

Vedere: Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 2

HSAN 5

Vedere: Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 5

HSAN con paraplegia spastica

Vedere: Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria - paraplegia spastica

HSAN con sordità e ritardo globale

Vedere: Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria - sordità - ritardo globale

HSAN con sordità legata all'X

Vedere: Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria - sordità legata all'X

HSAN con tosse e reflusso gastroesofageo

Vedere: Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 1B

HUS

Vedere: Sindrome emolitico-uremica tipica

HVR

Vedere: Retinopatia vascolare ereditaria

lalinosi cutaneomucosa

Vedere: Lipoproteinosi

lalinosi sistemica infantile

ORPHA2176

MIM: 236490

La lalinosi sistemica infantile (ISI) è una patologia molto rara che appartiene all'eterogeneo gruppo delle fibromatosi genetiche e che è caratterizzata da contratture articolari progressive, anomalie cutanee, dolore cronico importante e deposizione diffusa di materiale ialino in diversi tessuti come la cute, il muscolo scheletrico, il muscolo cardiaco, il tratto gastrointestinale, i linfonodi, la milza, la tiroide e i surreni. Ad oggi sono stati descritti meno di 20 casi. I segni clinici sono evidenti già alla nascita o entro i primi 6 mesi di vita. In alcuni pazienti con ISI sono stati descritti ritardo di crescita intrauterino e ridotti movimenti fetali. I segni clinici principali sono le contratture articolari doloranti e gonfie, l'importante disfunzione manuale e la riduzione dei movimenti spontanei. Le anomalie cutanee comprendono la ridotta elasticità cutanea, l'ispessimento diffuso della cute con iperpigmentazione delle regioni prominenti, le piccole papule perlacee (soprattutto sul viso, sullo scalpo e sul collo), l'ipertropia gengivale massiva e i noduli di grasso nella regione perianale. Segni comuni sono la suscettibilità alle infezioni e la diarrea non trattabile. La ridotta crescita è caratteristica. L'osteopenia è spesso presente e conferisce un'aumentata suscettibilità alle fratture. I bambini con ISI hanno uno sviluppo mentale normale. La ISI è causata da mutazioni del gene che codifica per il recettore della tossina dell'antrace 2 (ANTRX2) sul cromosoma 4q21. Mutazioni nello stesso gene causano la fibromatosi ialina giovanile, una patologia simile ma più lieve (si veda questo termine). La ISI è trasmessa come carattere autosomico recessivo. La diagnosi è clinica e può essere supportata dall'evidenza istologica di depositi di materiale ialino amorfo nella cute o nelle mucose. La fibromatosi ialina giovanile, la sindrome di Winchester, la lipoido-proteinosi (malattia di Urbach-Wiethe) e la mucopolisaccaridosi tipo 2 (sindrome di Hunter) devono essere considerati nella diagnosi differenziale (si vedano questi termini). Non esiste uno specifico trattamento per la ISI. La fisioterapia e un supporto nutrizionale migliorano la qualità della vita dei pazienti. La ISI ha un andamento progressivo che può portare alla morte entro i primi due anni di vita, frequentemente secondaria alle infezioni respiratorie ricorrenti e alla grave diarrea. Nei pazienti che sopravvivono fino all'età adulta la mobilità risulta gravemente compromessa dalle contratture articolari. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

IDI

Vedere: Diarrea intrattabile dell'infanzia

Idradenoma verrucoso fistoloso vegetante

Vedere: Siringocistadenoma papillifero

Idrocefalo - agiria - displasia retinica

Vedere: Sindrome di Walker-Warburg

Idrocefalo - alta statura - iperlassità

ORPHA2181

MIM: 236660

L'associazione tra idrocefalo, alta statura, lassità articolare

e cifosi toracolombare è stata descritta una sola volta in 2 sorelle. Si trattava di figlie uniche di genitori giovani non consanguinei. Il padre presentava lieve lassità dei lembi valvolari aortici e minimo rigurgito aortico. La madre presentava un aumento della mobilità articolare. È stata suggerita la diagnosi di sindrome di Marfan. Entrambe le sorelle sono state sottoposte a uno shunt ventricolo-atriale o ventricolo-peritoneale, per la risoluzione dell'idrocefalo. L'associazione osservata nelle due sorelle può rappresentare un'entità genetica secondaria a una mutazione recessiva di un gene implicato nel tessuto connettivo, segregante da genitori eterozigoti. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Idrocefalo autosomico recessivo

ORPHA2185

MIM: 236600

Associazioni

FAISBI - Federazione delle Associazioni Italiane Spina Bifida e Idrocefalo

Idrocefalo da stenosi dell'acquedotto di Silvio

ORPHA2182

MIM: 236635

L'idrocefalo da stenosi dell'acquedotto di Silvio (HSAS), o sindrome di Bickers-Adams, è caratterizzata dall'associazione tra idrocefalo, grave deficit cognitivo, spasticità e pollici addotti. Possono essere associate diverse malformazioni cerebrali, compresa la dilatazione dei ventricoli cerebrali, la stenosi dell'acquedotto di Silvio, l'agenesia del corpo calloso e i segni piramidali. La trasmissione è recessiva legata all'X. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene L1CAM. La proteina L1CAM è una molecola di adesione cellulare che fa parte della superfamiglia delle immunoglobuline. È espressa durante lo sviluppo embrionale negli assoni e nei neuroni postmitotici del sistema nervoso centrale e periferico e ha un ruolo nella migrazione neuronale e nella crescita dei neuriti. Sono state descritte numerose mutazioni di L1CAM nei pazienti affetti da HSAS; le mutazioni dello stesso gene sono responsabili anche della sindrome MASA (caratterizzata da deficit cognitivo, afasia, spasticità agli arti inferiori con iperreflessia e pollici addotti; si veda questo termine) e della paraplegia spastica associata a deficit cognitivo (SPP). L'ipertensione intracranica è assente nella sindrome MASA e nella SPP e, quindi, a differenza della HSAS, queste malattie consentono una sopravvivenza prolungata. Tuttavia, le tre malattie si caratterizzano per una variabilità clinica intra- e interfamiliare. La HSAS, la SPP e la MASA sono pertanto forme diverse di uno stesso spettro clinico e non già tre malattie distinte. L'individuazione delle mutazioni del gene L1CAM è problematica, per la frammentazione della regione codificante in 28 esoni, la grande eterogeneità allelica e l'ampia distribuzione delle mutazioni nella regione codificante. Tuttavia, l'individuazione delle mutazioni del gene L1CAM consente di confermare l'origine genetica dell'idrocefalo. La correttezza della diagnosi è importante per stabilire il rischio di ricorrenza e per fornire una consulenza genetica adeguata alle famiglie affette, attraverso lo screening della mutazione nella madre e nel caso indice (un terzo dei casi originano da nuova mutazione). Se la madre è portatrice, lo screening dovrebbe essere esteso a tutte le femmine della famiglia. L'identificazione della mutazione nelle famiglie affette consente di offrire una diagnosi prenatale più accurata e precoce. La malattia comporta una prognosi infausta. *Autore: Dott. P. Saugier-Verber (gennaio 2004)*.

Associazioni

FAISBI - Federazione delle Associazioni Italiane Spina Bifida e Idrocefalo

Idrocefalo - displasia costovertebrale - anomalia di Sprengel

ORPHA2180

MIM: 600991

Questa sindrome è caratterizzata dall'anomalia di Sprengel (sopraelevazione della scapola) e idrocefalo. Inoltre, possono essere presenti altre anomalie come il ritardo psicomotorio, la psicosi, la brachidattilia e la displasia costovertebrale. È stata descritta in 8 pazienti di sesso femminile. La trasmissione non è stata ancora chiaramente definita, ma sembra essere autosomica dominante o dominante legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Idrocefalo - fibroelastosi - cataratta

Vedere: Sindrome HEC

Idrocefalo - obesità - ipogonadismo

ORPHA2183

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra idrocefalo congenito, obesità centripeta, ipogonadismo, deficit cognitivo e bassa statura. È stata descritta in due maschi appartenenti alla stessa famiglia. È stata suggerita una trasmissione recessiva legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Idrocefalo - palatoschisi - rigidità articolare

Vedere: Sindrome di Aase-Smith

Idroletale

ORPHA2189

MIM: 236680

La sindrome idroletale è stata descritta per la prima volta da autori finlandesi, che l'hanno differenziata dalla sindrome di Meckel, con la quale condivide diverse caratteristiche: l'eredità autosomica recessiva, la letalità, i difetti del sistema nervoso centrale e la polidattilia. A differenza della sindrome di Meckel, la sindrome idroletale non presenta rene e fegato policistici e l'anomalia del sistema nervoso centrale è l'idrocefalo e non l'encefalocoele. La gravidanza è caratterizzata da polidramnios (spesso grave) e da parto prematuro, nei casi in cui la gravidanza evolve spontaneamente. I criteri diagnostici minimi nei feti o nei neonati comprendono l'idrocefalo, la micrognazia e la polidattilia. Gli emisferi cerebrali sono separati, con ventricoli laterali aperti medialmente, in uno spazio che contiene liquido, nel quale sono assenti il corpo calloso e il setto pellucido, mentre il verme cerebellare può essere assente o ipoplastico. È presente un difetto mediano dell'occipite dorsalmente al grande foro, che consiste in una lacuna a forma di serratura. La polidattilia è postassiale alle mani e preassiale ai piedi. I piedi hanno un aspetto "a clava". La mandibola è sempre piccola e il naso poco formato; gli occhi sono infossati. Circa la metà dei pazienti mostra ampi difetti dei setti cardiaci. Sono anche presenti stenosi delle vie aeree (laringe, trachea o bronchi), genitali anomali (bifidità dell'utero nelle femmine e testicoli ectopici nei maschi) e anomalie della segmentazione dei polmoni. In casi isolati è stata osservata oloprosencefalia o anencefalia. La diagnosi prenatale con ultrasonografia può essere sospettata già alla fine del primo trimestre, nel caso di una precedente gravidanza con feto/neonato affetto. E altrimenti difficile effettuare una diagnosi precisa, in quanto si pongono problemi di diagnosi differenziale con altre sindromi mendeliane, come le malformazioni multiple della linea mediana, ad esempio la sindrome di Pallister-Hall, la pseudotrisomia 13, la sindrome oro-facio-digitale

di tipo 4 o 6, la sindrome di Joubert e la forma grave della sindrome di Smith-Lemli-Opitz. La prevalenza alla nascita è circa 1/20.000 in Finlandia, dove sono stati descritti 56 casi. Sono stati segnalati meno di 10 casi da autori non finlandesi. Di regola il bambino nasce morto o muore in epoca neonatale; è stato descritto un caso di sopravvivenza a 6 settimane e un altro a 7 mesi. Il gene della sindrome idroletale è stato mappato sul cromosoma 11q23-q25 nelle famiglie finlandesi. La regione critica è localizzata tra i marcatori D11S933 e D11S934. Studi genealogici, sulle famiglie affette dalla sindrome, non hanno rivelato la concentrazione con una regione geografica specifica, suggerendo che la mutazione sia stata introdotta in un'epoca relativamente lontana nella popolazione finlandese, che si è poi diffusa con la migrazione nelle aree di più recente insediamento. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (aprile 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Idromelia

Vedere: Siringomielia

Idrometrocolpo - polidattilia

Vedere: Sindrome di McKusick-Kaufman

Idronefrosi - sorriso invertito

Vedere: Sindrome di Ochoa

Idrope fetale di Barts

ORPHA163596

MIM: 141800

Vedere: Alfa talassemia

Idrosadenite suppurativa

ORPHA387

MIM: 142690

L'idrosadenite suppurativa è una malattia cronica, caratterizzata da noduli ricorrenti, dolorosi, profondi, arrotondati, e da ascessi. Le caratteristiche principali sono la cicatrizzazione ipertrofica secondaria e la suppurazione della pelle ricca di ghiandole apocrine: ascella, inguine, regioni perianali e perineali. L'esordio si verifica di solito dopo la pubertà, anche se è molto comune nella terza decade di vita e può persistere nella vecchiaia. La malattia tende a cronicizzare, con un'estensione sottocutanea che porta a indurimento, formazione di seni e fistole, con effetto negativo sulla qualità della vita. La prevalenza è stata stimata intorno all'1%, ma in genere viene considerata più bassa. Il coinvolgimento ascellare e inguinale è più frequente nelle donne, mentre negli uomini è più comune la forma perineale. L'eziologia esatta non è nota. L'evento primitivo consiste in un'occlusione follicolare con infiammazione secondaria, infezione e distruzione dell'apparato pilo-sebaceo-apocrino ed estensione al tessuto sottocutaneo adiacente. Anche se si osservano frequentemente infezioni e influenze ormonali, di per sé non costituiscono fattori eziologici primitivi. Il fumo può essere un fattore scatenante. L'obesità peggiora il disagio. La diagnosi differenziale si pone con la malattia di Crohn, l'acne nodulare e la foruncolosi. Le complicazioni principali sono le fistole, l'artropatia, il carcinoma e l'amiloidosi. Il trattamento dipende dallo stadio della malattia: le lesioni precoci vengono di solito trattate con terapia medica, ad esempio gli antibiotici nello stadio acuto; sono stati usati antibiotici ad ampio spettro, steroidi per via sistemica, estrogeni, antiandrogeni, retinoidi durante la fase cronica, tuttavia con risultati limitati. Il trattamento chirurgico si basa sull'incisione e sul drenaggio, seguiti dalla somministrazione di antibiotici nel caso di pochi noduli e di escissioni limitate. L'escissione totale ampia e la guarigione per seconda intenzione dei lembi e degli innesti rappresentano l'unico trattamento nel caso di malattia avanzata. *Autore: Prof. J. Revuz (marzo 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Idrossi-metil-glutaricaciduria

Vedere: Aciduria 3-idrossi-3-metilglutarica

IED

Vedere: Displasia epiteliale intestinale

Iminoglicinuria

ORPHA42062

MIM: 242600

L'iminoglicinuria è una malattia metabolica causata da un difetto nel riassorbimento renale di prolina, idrossiprolina e glicina. La prevalenza è stimata in circa 1/15.000. È di solito asintomatica e viene diagnosticata casualmente, a seguito del riscontro di elevati livelli di aminoacidi e glicina nelle urine. Si trasmette come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'imminoglicinuria

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'imminoglicinuria

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Immunodeficienza combinata da deficit di ZAP70

ORPHA911

MIM: 176947

Il deficit di ZAP70 (proteina associata alla catena zeta di 70 kDa) è una forma autosomica recessiva di immunodeficienza combinata grave (SCID), che è caratterizzata dalla carenza di linfociti T CD8+ e da normali linfociti T CD4+ nel circolo. La malattia è estremamente rara, con solo 12 pazienti appartenenti a 8 famiglie non correlate, finora descritti. Quasi tutti i pazienti con difetti di ZAP70 hanno presentato precocemente i tipici sintomi clinici della SCID: gravi infezioni polmonari spesso sostenute da patogeni opportunisti (*Pneumocystis carinii*), diarrea cronica, ritardo di accrescimento e candidiasi persistenti. Il deficit di ZAP70 è in definitiva fatale, a meno che i pazienti non si sottopongano a trapianto di midollo osseo (BMT). In futuro, la terapia genica potrebbe fornire una forma alternativa di trattamento. La maggior parte dei difetti genici del gene ZAP70 identificati nell'uomo impedisce l'espressione proteica e si concentra in una regione critica per la stabilità e l'attività enzimatica. Le mutazioni comprendono inserzioni, delezioni e sostituzioni di un singolo nucleotide. Può essere effettuata la diagnosi prenatale mediante analisi del DNA sui villi coriali. *Autore: Prof. L.D. Notarangelo (novembre 2001)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Immunodeficienza combinata grave da deficit di espressione delle molecole HLA di classe 2

Vedere: Immunodeficienza da deficit di espressione delle molecole HLA di classe 2

Immunodeficienza combinata grave legata a deficit di adenosina deaminasi

ORPHA277

MIM: 102700

Il deficit di adenosina deaminasi (ADA) provoca un difetto immunitario combinato grave (SCID), che di solito nei primi mesi di vita causa infezioni gravi e multiple (batteriche, virali, micotiche). È stata descritta una linfopenia estrema e radiologicamente viene dimostrata l'assenza dell'ombra timica. Si tratta di una malattia autosomica recessiva che rappresenta circa il 50% delle SCID non legate all'X. Quando i bambini non sono stati trasfusi, la diagnosi può essere posta dosando l'attività dell'ADA eritrocitaria. I possibili protocolli terapeutici prevedono il trapianto di midollo osseo e il trattamento sostitutivo enzimatico con poltilenglicole. Svistati tentativi di terapia genica sono stati condotti negli ultimi 15 anni; ma solo recentemente è stata descritta una correzione a lungo termine in alcuni pazienti, mediante terapia genica con cellule staminali associate a mieloablazione di bassa intensità. *Autore: Dott. J.L. Pérignon (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di adenosina deaminasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dei difetti del metabolismo delle purine (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi immunologica, biochimica e molecolare dell'ADA-SCID (gene ADA)

Telethon Institute of Gene Therapy - Ospedale San Raffaele, MILANO
Pr. AIUTI Alessandro, Pr. RONCAROLO Maria Grazia, Dr. VILLA Anna

Diagnosi biochimica e molecolare dell'immunodeficienza combinata grave (SCID) da deficit di adenosina deaminasi (ADA)

Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica dell'immunodeficienza combinata grave legata a un deficit di adenosina deaminasi

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica dell'immunodeficienza combinata grave legata a un deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID)

Università degli Studi di Siena, SIENA
Dr. JACOMELLI Gabriella, Pr. MICHELI Vanna, Pr. POMPUCCI Giuseppe

Diagnosi biochimica dell'immunodeficienza combinata grave legata a deficit di adenosina deaminasi (dosaggio purine)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Immunodeficienza combinata grave T- B+ da deficit della catena gamma

ORPHA276

L'immunodeficienza combinata grave, a trasmissione legata al cromosoma X (SCID-X), è caratterizzata da infezioni gravi e ricorrenti che si manifestano nei maschi sin dai primi mesi di vita, associate a diarrea e ritardo staturò-ponderale. Lo studio immunologico rivela linfopenia, assenza dei linfociti T e delle cellule NK, con linfociti B normali o aumentati. Questo deficit è dovuto a una anomalia del gene codificante per la catena gamma comune. L'assenza di espressione di questa catena sulla superficie delle cellule ematopoietiche consente di effettuare la diagnosi nella maggior parte dei casi, compresa la diagnosi prenatale. L'incidenza è calcolata in 1/200.000 nati. Il trapianto di midollo osseo o la terapia genica costituiscono gli unici trattamenti attualmente disponibili. *Autore: Dott. G. de Saint Basile (maggio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'immunodeficienza combinata grave legata all'X, T- B+

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare dell'immunodeficienza combinata grave legata all'X

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Immunodeficienza combinata grave T- B+ legata all'X

Vedere: Immunodeficienza combinata grave T- B+ da deficit della catena gamma

Immunodeficienza combinata grave, tipo alinfocitario

Vedere: Agammaglobulinemia, tipo alinfocitario

Immunodeficienza comune variabile

ORPHA1572

MIM: 146830

La malattia è caratterizzata da ipogammaglobulinemia che interessa tutti gli isotipi, con una gravità che varia da malato a malato e nel tempo. Il suo meccanismo genetico è complesso. I sintomi esordiscono il più delle volte nella seconda o terza decade. La malattia espone i pazienti alle infezioni batteriche ricidivanti respiratorie e, talvolta, gastroenteriche, nonché alle manifestazioni granulomatose e autoimmuni. La prevalenza è compresa tra 1/10.000 e 1/20.000. La terapia consiste principalmente nella somministrazione di immunoglobuline polivalenti. Alcuni pazienti (<2%) manifestano un deficit della proteina ICOS. *Autore: Prof. A. Fischer (gennaio 2005)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Immunodeficienza da deficit di espressione delle molecole HLA di classe 2

ORPHA572

MIM: 209920

L'immunodeficienza da deficit di espressione delle molecole dell'HLA di classe 2 è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva. Il difetto di espressione delle molecole HLA di classe 2 provoca immunodeficienza cellulare combinata (linfopenia relativa delle cellule CD4 e difetto di risposta alle stimolazioni antigeniche) e immunodeficienza umorale (ipogammaglobulinemia). Questo deficit espone i pazienti alle infezioni batteriche e virali ricidivanti. Sintomi frequenti della malattia sono la diarrea cronica e il ritardo della crescita. Sono note forme ereditarie della malattia da mutazioni di quattro proteine coinvolte nella regolazione trascrizionale dei geni che codificano per le molecole dell'HLA di classe 2. La prevalenza è molto bassa (meno di 100 casi riscontrati in tutto il mondo). Il trattamento consiste in un allotrapianto di cellule staminali emopoietiche. *Autore: Prof. A. Fischer (aprile 2002)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit immunitario combinato grave da difetto d'espressione dell'HLA di classe 2

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. GLIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele,

Dr. SAVOLDI Gianfranco

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Immunodeficienza da deficit di interleuchina-1 chinasi-4 associata al recettore

ORPHA70592

MIM: 607676

L'immunodeficienza da deficit di interleuchina-1 chinasi-4 associata al recettore (IRAK-4) si associa a un aumento della suscettibilità alle infezioni invasive causate da batteri piogeni. Questa malattia è stata descritta in meno di 15 pazienti, che appartengono a 8 diverse famiglie. La malattia si manifesta nell'infanzia. Le infezioni ricorrenti più frequenti nei pazienti sono quelle da pneumococco o da stafilococco aureo, che causano sintomi eterogenei: polmonite, artrite settica, cellulite, osteomielite, otite media, meningite e sinusite. I pazienti sono invece apparentemente resistenti alle altre infezioni provocate da batteri, parassiti e virus. Sono però state osservate infezioni fungine. Anche se gli esami immunologici comuni non mostrano di solito nessuna anomalia, i pazienti presentano una diminuzione della risposta infiammatoria e neutropenia in concomitanza con gli episodi infettivi. Il deficit da IRAK-4 è causato dalle mutazioni del gene IRAK-4 (cromosoma 12q12). La proteina IRAK-4 è un membro della famiglia delle proteinchinasi IRAK implicate nella via del segnale della toll-interleuchina 1 (TIR). Deve essere sospettato un deficit di IRAK-4 nei pazienti nei quali viene meno la risposta anticorpale e che vanno incontro a infezioni ricorrenti da batteri piogeni. La diagnosi può essere confermata dalla identificazione delle mutazioni nel gene IRAK-4 e dalla dimostrazione di una ridotta risposta delle cellule ematiche e dei fibroblasti alla stimolazione con un'ampia gamma di ligandi del recettore dell'interleuchina 1 (IL-1R) e del recettore toll-like (TLR) e con i batteri (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Mycobacterium tuberculosis*). In alcuni casi è risultata efficace la terapia con immunoglobuline per via endovenosa, la profilassi antibiotica e la somministrazione di un vaccino pneumococcico coniugato eptavalente. Nella maggior parte dei pazienti la prognosi è buona e le infezioni diventano con l'età sempre meno frequenti. Tuttavia, alcuni pazienti sono deceduti a seguito di meningiti batteriche, in particolare insorte nella prima infanzia. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Immunodeficienza da deficit selettivo di anticorpi antipolisaccaridici

ORPHA70593

L'immunodeficienza da deficit selettivo di anticorpi antipolisaccaridici è caratterizzata da livelli normali di immunoglobuline (compresa la sottoclasse IgG) e da un aumento della risposta ai polisaccaridi. Sebbene la prevalenza non sia nota, sono stati descritti circa 100 casi, indicando che si tratta di una sindrome da immunodeficienza primitiva rara. L'esordio della malattia di solito avviene durante l'infanzia, tra i 2 e i 7 anni. Circa il 60% degli affetti è di sesso maschile. I pazienti soffrono di infezioni batteriche ricorrenti, prevalentemente alle vie respiratorie. I batteri patogeni sono quelli rivestiti da una capsula polisaccaridica come gli pneumococchi, l'*Haemophilus influenzae*, i meningococchi e gli streptococchi del gruppo B. Sono rare le sepsi e la meningite. Nella metà dei casi si osservano quadri allergici. È probabile che questa immunodeficienza abbia una eziologia eterogenea. Potrebbero essere implicati fattori genetici, come suggerirebbe l'osservazione di una frequenza più elevata in alcuni gruppi etnici e in alcune famiglie. Sono state avanzate diverse ipotesi sulla causa della malattia, la più accreditata delle quali è un difetto dei linfociti B della regione marginale della milza. Infatti, gli antigeni polisaccaridici si concentrano e sono presentati ai linfociti B dalle cellule dendritiche di questa regione. In favore di questa ipotesi si pone un aumento della risposta agli antigeni polisaccaridici nei pazienti splenectomizzati. La diagnosi si basa sul riscontro di una ridotta risposta anticorpale agli antigeni polisaccaridici (per lo più al vaccino rivolto contro l'*Haemophilus influenzae* B), in presenza di livelli normali di immunoglobuline (compresa la sottoclasse IgG) e di una produzione normale di anticorpi diretti contro gli antigeni proteici (tossina tetanica, tossina difterica). Dal momento che la maggior parte dei bambini di età inferiore ai 2 anni ha una risposta deficitaria fisiologica nei confronti degli antigeni polisaccaridici, la diagnosi non può essere fatta prima di questa età. La diagnosi differenziale dovrebbe escludere altre immunodeficienze primitive caratterizzate da deficit nella risposta agli antigeni polisaccaridici, essenzialmente il deficit di IgG2-IgG4. Un difetto nella produzione di anticorpi antipolisaccaridici si può associare alla sindrome di Wiskott-Aldrich o alla immunodeficienza variabile comune (CVID). Recentemente, in un paziente adulto con agammaglobulinemia di Bruton è stato osservato solo un aumento della risposta ai polisaccaridi. Gli antibiotici, in ragione della loro capacità di controllare le infezioni, dovrebbero essere somministrati come trattamento profilattico. La terapia immunoglobulinica può essere utile quando la terapia antibiotica non è efficace. È opportuna anche la vaccinazione con vaccino coniugato antipneumococcico. Se trattate, le infezioni sono bene controllate. Tuttavia, i pazienti dovrebbero essere seguiti attentamente dal momento che la loro condizione potrebbe evolvere in una immunodeficienza più grave (deficit della sottoclasse delle IgG o CVID). *Autore: Dott. A. Durandy (ottobre 2006)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Immunodeficienza grave combinata con ipereosinofilia

Vedere: Sindrome di Omenn

Immunodeficienza grave combinata T- B+ da deficit di JAK3

ORPHA35078

MIM: 600802

Il difetto di JAK3 (gianochinasi 3) è una forma autosomica recessiva di immunodeficienza combinata grave (SCID). È caratterizzata dalla mancanza di linfociti T e NK (natural killer) circolanti e da un numero normale dei linfociti B. La malattia

è causata dalle mutazioni del gene JAK3, una tirosinchinasi intracellulare, che è fisicamente e funzionalmente associata a vari recettori delle citochine. L'identificazione di mutazioni nel gene ha consentito di effettuare la diagnosi (anche prenatale) e di avviare nuovi protocolli di trattamento, basati sulla terapia genica. Anche se è stato diagnosticato un numero relativamente piccolo di pazienti con difetto di JAK3, il deficit di JAK3 è una causa importante della SCID autosomica recessiva negli Stati Uniti e la sua prevalenza in Europa sembra essere anche maggiore. Comunque si tratta di una malattia rara (l'incidenza è tra 1/100.000 e 1/1.000.000 nati vivi). I pazienti presentano i classici segni della SCID nei primi mesi di vita, ad esempio diarrea cronica, infezioni ricorrenti respiratorie e/o generalizzate, infezioni da patogeni opportunisti, segni di rigetto (disfunzioni epatiche, pancitopenia) da cellule T materne acquisite per via placentare. Il trattamento di elezione è il trapianto allogenico di midollo osseo. *Autore: Prof. L.D. Notarangelo (novembre 2001)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Immunodeficienza - microcefalia - instabilità cromosomica

Vedere: Sindrome da rotture cromosomiche, tipo Nijmegen

Immunodisregolazione - poliendocrinopatia - enteropatia legata all'X

ORPHA37042

MIM: 304790

IPEX è una rara sindrome legata all'X (disregolazione del sistema immune, poliendocrinopatia, enteropatia e sindrome legata all'X), che colpisce i ragazzi. È caratterizzata da diarrea intrattabile, dermatite ittiosiforme, diabete mellito insulino-resistente a esordio precoce, tiroidite, anemia emolitica, diversi fenomeni autoimmuni e infezioni gravi. È stata descritta una trasmissione recessiva legata all'X in 7 fratrie studiate in passato. Tuttavia sono stati riportati anche casi sporadici. La prognosi non è buona. Una terapia di supporto basata sulla nutrizione parenterale, sulla somministrazione di insulina e di trasfusioni di sangue può essere di aiuto. Il trapianto di midollo osseo da una persona HLA-compatibile offre un'opportunità di cura, ma a lungo termine si hanno complicazioni, come l'emofagocitosi. Il gene è stato mappato sul cromosoma Xp11.23-Xq13.3 e codifica per una proteina legante il DNA, FOXP3. Questa proteina ha una significativa omologia con la famiglia dei fattori di trascrizione forkhead-winged. La maggior parte delle mutazioni di FOXP3 è localizzata nel dominio carbossi-terminale forkhead, che lega il DNA, suggerendo un ruolo critico di questo dominio sulla funzione della proteina. La diagnosi prenatale può essere effettuata con l'analisi dei villi coriali. *Autore: Prof. J.L. Casanova (ottobre 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit immunitario, poliendocrinopatia, enteropatia, legato all'X (gene FOXP3)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Impetigine bollosa

ORPHA36237

L'impetigine bollosa è un'infezione superficiale contagiosa della cute sana, caratterizzata da vescicole o da bolle fragili che si presentano come erosioni coperte da una crosta gialla. La prevalenza nella popolazione generale è sconosciuta. L'impetigine bollosa colpisce soprattutto il viso, il tronco e le estremità dei bambini con meno di 5 anni (specialmente i neonati). Questa malattia è generalmente dovuta allo stafilo-

cocco dorato (gruppo 2). *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Impronte della base del cranio

ORPHA2285

MIM: 109500

Le impronte della base del cranio sono un segno radiologico, caratterizzato dall'invaginazione della giunzione craniovertebrale nel cranio, con collo corto e posizione anomala della testa. La forma primitiva di impronte della base è una condizione rara, descritta in circa 100 pazienti negli anni '50, con probabile trasmissione autosomica dominante. Circa la metà dei casi è asintomatica e nell'altra metà possono essere presenti la sindrome di Horner, la sindrome piramidale o i sintomi della siringomielia (disturbi sensitivi, debolezza agli arti). *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

INAD

Vedere: Distrofia neuroassonale infantile

INAD1

Vedere: Distrofia neuroassonale infantile

Incidentaloma surrenale

ORPHA463

L'incidentaloma surrenale è un tumore che di solito viene diagnosticato casualmente nel corso di indagini radiologiche. Il termine incidentaloma viene usato quasi esclusivamente per i tumori delle ghiandole surrenali. Nella maggior parte dei casi, gli incidentalomi sono asintomatici, anche se possono associarsi a sintomi correlati all'ipersecrezione ormonale (sintomatologia feocromocitoma-simile, iperaldosteronismo o sindrome di Cushing). I tumori possono essere mono- o bilaterali. Una volta diagnosticato il tumore, è necessario eseguire studi ormonali e la diagnostica per immagini e sottoporre il paziente a regolari controlli periodici. Il trattamento chirurgico è indicato solo nei casi sintomatici o di tumore a rapida crescita. La degenerazione maligna è rara. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Incisivo superiore centrale unico

Vedere: Sindrome dell'incisivo centrale mascellare mediano solitario

Incontinentia pigmenti

ORPHA464

MIM: 308300

L'incontinentia pigmenti (IP) è un difetto della pigmentazione della cute dovuta a un singolo-gene, dominante legato all'X, con coinvolgimento neurologico, oftalmico e dei denti. L'IP è caratterizzata da anomalie dei tessuti e degli organi che derivano dall'ectoderma e dal mesoderma. Il locus dell'IP è concatenato al gene del fattore VIII sulla banda cromosomica Xq28. Le mutazioni del NEMO/IKK- γ , che codifica per un componente critico del segnale del fattore nucleare-kB (NF-kB), sono responsabili dell'IP. Si tratta di una malattia rara (circa 700 casi riportati) distribuita in tutto il mondo, più comune tra i pazienti caucasici. Alla nascita, in circa il 90% dei pazienti, sono presenti caratteristiche lesioni cutanee, oppure le lesioni

si possono sviluppare nella prima infanzia. Le alterazioni della cute evolvono in quattro stadi con un ordine cronologico preciso. In oltre il 50% dei casi possono manifestarsi anomalie della cute, dei capelli, delle unghie e dei denti, convulsioni, ritardo di sviluppo, ritardo mentale, atassia, anomalie spastiche, microcefalia, atrofia cerebrale, ipoplasia del corpo calloso, edema cerebrale periventricolare. Sono stati riportati anche difetti oculari, alopecia atrofica a chiazze, nanismo, piede equino, spina bifida, emiatrofia e dislocazione congenita dell'anca. Le lesioni cutanee di solito non richiedono di essere trattate. In caso di infiammazione si devono curare le lesioni in modo tradizionale. È necessario il trattamento odontostomatologico. La consulenza di un oftalmologo pediatra e di uno specialista della retina sono importanti. Le convulsioni devono essere trattate con anticonvulsivanti. La proliferazione fibrovascolare anomala può essere trattata con la fotocoagulazione. *Autori: Prof. N.G. Stavrianeas e Dott. M.E. Kakepis (aprile 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'incontinentia pigmenti (gene IKBKG)

Istituto di Genetica e Biofisica "Adriano Buzzati Traverso" - CNR, NAPOLI

Dr. BALDINI Antonio, Dr. URSINI Matilde Valeria

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Incontinentia pigmenti, tipo 1

Vedere: Ipomelanosi di Ito

Incontinentia pigmenti, tipo 2

Vedere: Incontinentia pigmenti

Incurvatura congenita delle ossa lunghe

ORPHA2292

MIM: 211355

L'incurvatura delle ossa lunghe è una condizione congenita caratterizzata dalla deformità dell'angolazione e dall'accorciamento delle ossa lunghe, in particolare del femore, della tibia e dell'ulna. Queste anomalie possono essere simmetriche o asimmetriche. Le radiografie mostrano un'incurvatura postero-mediale, con ispessimento della corticale lungo la concavità della curvatura e, in alcuni casi, allargamento della diafisi. Il fenotipo dei pazienti con incurvatura congenita delle ossa lunghe o altre condizioni simili non diagnosticate consente di dividerli in tre gruppi principali: 1) quelli con tessuto osseo normale, incurvatura limitata al femore, ossa lunghe relativamente sottili, in assenza di anomalie epifisarie o metafisarie; frequenti difetti associati o anomalie del sistema nervoso centrale; 2) quelli con osteopenia, incurvatura di diverse ossa, ossa lunghe relativamente spesse, anomalie nell'ossificazione metafisaria; 3) quelli con tessuto osseo normale, ossa relativamente spesse, incurvatura degli arti superiori e inferiori, anomalie metafisarie. L'incurvatura delle ossa lunghe è condivisa da altre condizioni, come la displasia campomelica, la displasia cifomelica, l'ipofosfatasia, l'osteogenesi imperfetta, la sindrome di Stuve-Wiedemann e altre malattie molto rare. La diagnosi differenziale si basa sulle caratteristiche radiologiche. L'incurvatura delle ossa lunghe può essere diagnosticata con le ecografie prenatali, ma questo segno non è specifico e si può associare a una serie di condizioni, la cui identificazione è importante, per differenziare quelle a spontanea risoluzione da quelle che necessitano una correzione chirurgica o un altro tipo di trattamento. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2005)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Infezione congenita da enterovirus ORPHA292

L'infezione intrauterina da enterovirus non causa malformazioni. Tuttavia alcuni studi hanno suggerito che l'infezione materna aumenti il rischio di malattia celiaca e di diabete tipo 1 nei figli. Altri studi su popolazioni più grandi, non hanno tuttavia confermato il rischio. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Infezione congenita da virus di Epstein-Barr ORPHA70596

Il virus di Epstein-Barr (EBV) è un agente infettivo, che è stato associato alla mononucleosi, all'epatite e alle malattie linfoproliferative. Sono stati osservati alcuni neonati che presentano evidenza sierologica di infezione materna nel primo trimestre e varie anomalie alla nascita. I dati disponibili non consentono tuttavia di stabilire se esista un aumento del rischio di difetti congeniti dopo sierconversione o malattia materna in corso di gravidanza. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Infezione congenita da virus herpes ORPHA293

I virus erpatici causano infezioni cutanee ricorrenti, soprattutto alle labbra e ai genitali. Le infezioni erpetiche possono anche manifestarsi, meno frequentemente, in altri organi, come il fegato o il sistema nervoso centrale. I virus tipo 1 e 2 possono avere la stessa attività, ma le infezioni tipo 1 interessano più comunemente la cavità orale, mentre quelle tipo 2 i genitali. I bambini, al momento del parto, sono ad alto rischio di esposizione ai virus erpatici; questo rischio è elevato (da 33 a 50%), in caso di prima infezione della madre, mentre probabilmente non supera il 3% nei casi di reinfezione, a causa dell'effetto protettivo degli anticorpi materni. È stato raccomandato il taglio cesareo alle donne che presentano il primo episodio di lesione da herpes genitale al momento del parto. Oltre all'infezione erpetica del neonato, dovuta al passaggio attraverso un canale del parto infetto, sono stati osservati casi di infezione intrauterina, in particolare in concomitanza con un'infezione materna primaria. È comunque difficile distinguere un'infezione primaria da un'infezione ricorrente, non individuata in precedenza e divenuta sintomatica nel corso della gravidanza. Sono state attribuite ai virus erpatici alcune complicazioni della gravidanza, come il parto prematuro, il ritardo della crescita prenatale e l'infezione neonatale. Inoltre, alcuni casi di lesione cutanea e cicatriziale, di corioretinite, di microcefalia, di idrocefalo e di microftalmia sono stati attribuiti alle infezioni primarie da virus erpatici, anche se non si è potuto stabilire con sicurezza una relazione causale. Nonostante siano stati descritti numerosi casi di embriopatia grave, l'infezione primaria da herpes in corso di gravidanza non costituisce un'indicazione all'aborto terapeutico; viene consigliato l'uso di farmaci antivirali per trattare l'infezione primaria erpetica durante la gravidanza. Il produttore di aciclovir ha creato un registro nel quale sono state riportate oltre 1.100 gravidanze esposte al virus, nelle quali non è stato osservato nessun aumento del rischio di difetti congeniti. In questi casi non è stato neppure dimostrato alcun effetto avverso al farmaco. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare di embriopatia da Citomegalovirus, Toxoplasmosi, Rosolia, Herpes virus

LABOGEN S.a.S., CATANIA

Dr. GRILLO Agata

Infezione da anchilostomi

Vedere: Anchilostomiasi

Infezione idiopatica da BCG o micobatteri atipici

Vedere: Suscettibilità mendeliana alle infezioni micobatteriche

Infezione prenatale al citomegalovirus

Vedere: Embriopatia da citomegalovirus

Infezione prenatale al CMV

Vedere: Embriopatia da citomegalovirus

Infezione prenatale da enterovirus

Vedere: Infezione congenita da enterovirus

Infezione prenatale da parvovirus

Vedere: Embriopatia da parvovirus

Infezione prenatale da virus di Epstein-Barr

Vedere: Infezione congenita da virus di Epstein-Barr

Infezione prenatale da virus herpes

Vedere: Infezione congenita da virus herpes

Infezioni ricorrenti - bassa statura - ipopigmentazione - viso grossolano ORPHA90023

MIM: 610798

Questa sindrome è caratterizzata da bassa statura, ipopigmentazione, lineamenti grossolani del viso e frequenti infezioni broncopulmonari da *Streptococcus pneumoniae*. Sono stati descritti 4 soggetti appartenenti a una stessa famiglia. Le analisi di linkage hanno identificato una delezione omizigote nella regione codificante il gene P14, che determina una riduzione di espressione della proteina adattatrice endosomica p14. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Infiltrazione linfocitaria cutanea di Jessner ORPHA33314

L'infiltrazione linfocitaria cutanea di Jessner (JLIS) è una malattia cutanea benigna cronica caratterizzata da papule o placche eritematose non squamose asintomatiche sul viso e sul collo. La malattia è rara, anche se la prevalenza esatta non è nota. L'esordio di solito si verifica tra i 30 e i 50 anni. Le lesioni cutanee si localizzano soprattutto sulla schiena, sul viso, sul collo, sulle spalle, sulle braccia e sulle mani (cute esposta al sole). Il loro diametro di solito varia tra 2 mm e 2 cm. Si tratta di papule anulari rosse o rosacee, che a volte vanno a formare delle placche. Sulla superficie delle lesioni non sono state notate né l'ostruzione né l'atrofia follicolare. Le lesioni possono essere isolate (circa il 15% dei casi) o multiple. Quelle multiple spesso si raggruppano in una disposizione arciforme. Le lesioni rimangono invariate per diversi mesi. L'esordio o il peggioramento delle lesioni può verificarsi dopo l'esposizione al sole. In generale, le lesioni sono asintomatiche, anche se a volte si associano a sensazione di bruciore o prurito. Possono scomparire spontaneamente, senza lasciare cicatrici. La JLIS è una malattia infiammatoria a eziologia ignota, secondaria all'accumulo di cellule T nel derma. Può

riscontrarsi una storia pregressa di fotosensibilità. La diagnosi si basa sull'analisi della biopsia cutanea, che mostra linfociti periannessiali o perivascolari nodulari e un'infiltrazione subepidermica che non modifica o modifica solo lievemente l'epidermide. Le analisi in immunofluorescenza diretta sono di solito negative (assenza di "lupus band test"). Le diagnosi differenziali si pongono con il granuloma anulare, il granuloma facciale, i linfomi cutanei a cellule B e le fotodermatosi idiopatiche, come l'eruzione polimorfa alla luce. La diagnosi differenziale con il lupus eritematoso tumido (LET) è molto più complicata, tanto che alcuni studi hanno suggerito che la JLIS non possa essere separata dal LET. Il trattamento della JLIS non è sempre obbligatorio. I farmaci antimalarici (cloroquina e idrossicloroquina) vengono di solito utilizzati come terapia di prima scelta. Può essere usato il talidomide, ma è fortemente controindicato nelle donne in gravidanza e nelle donne in età fertile che non associno la contraccezione. La presa in carico comprende anche la fotoprotezione. È possibile la remissione, l'esacerbazione o la risoluzione spontanea. Nel complesso la prognosi è favorevole e finora non è stato riportato nessun coinvolgimento sistemico. *Autore: Prof. P. Bernard (aprile 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Iniencefalia

ORPHA63259

L'iniencefalia è una rara forma di difetto del tubo neurale, caratterizzata dall'associazione tra una malformazione della giunzione cervico-occipitale e una malformazione del sistema nervoso centrale. L'incidenza è stimata tra 1/1.000 e 1/100.000 nati vivi e varia a seconda dell'area geografica. Sono più colpite le neonate (rapporto maschio/femmina compreso tra 1:3 e 1:9). I segni cardinali sono il difetto dell'osso occipitale, l'assenza totale o parziale delle vertebre cervico-toraciche, la retroflessione fetale della testa e la peculiare assenza del collo. Si associa a malformazioni del sistema nervoso centrale (spina bifida e/o anencefalia), dell'apparato gastrointestinale (onfalocelo) e del sistema cardiovascolare. Analogamente agli altri difetti del tubo neurale, viene ritenuta probabile un'origine multifattoriale. È possibile la diagnosi prenatale mediante il monitoraggio ultrasonografico. La prognosi è sfavorevole e l'iniencefalia è quasi sempre letale. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Insensibilità al dolore congenita

Vedere: Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 5

Insensibilità primaria al GH

Vedere: Sindrome di Laron

Insensibilità primaria all'ormone della crescita

Vedere: Sindrome di Laron

Insonnia familiare fatale

ORPHA466

MIM: 600072

L'insonnia familiare fatale (IFF) è un'encefalopatia spongiforme trasmissibile (EST) umana. È dovuta all'alterazione del gene della proteina prionica (gene PRNP), in particolare a una mutazione puntiforme del codone 178 associata, sull'allele, al codone 129 che codifica per una metionina. Se il codone 129 codifica per una valina, i segni clinici e neuropatologici sono quelli della forma genetica della malattia di Creutzfeldt-Jacob (CJD). L'IFF è stata descritta per la prima volta in Italia. In Francia sono note numerose famiglie. L'età media di esordio

è 51 anni. Si caratterizza per l'associazione di insonnia ribelle (con incubi e allucinazioni), disturbi neurovegetativi (scomparsa del ritmo circadiano, iperattività simpatica, disturbi sfinterici), difficoltà motorie e demenza che può avere esordio tardivo. Le mioclonie sono rare. L'elettroencefalogramma durante la veglia è alterato ma non periodico. L'EEG durante il sonno mostra la scomparsa progressiva dell'attività delta, dei fusi da sonno e dei complessi K. Esistono fasi abnormi di sonno paradossale. La durata della malattia varia tra 6 e 32 mesi. Le alterazioni neuropatologiche sono caratteristiche, in quanto si tratta di lesioni che prevalgono a livello dei nuclei anteriori e dorsomediali del talamo (perdita neuronale, gliosi astrocitaria). La spongiosi è discreta. Non sono presenti placche amiloidi. L'IFF è stata riprodotta nei topi da laboratorio da due diversi gruppi, dimostrando in questo modo la sua appartenenza al gruppo delle EST. Ad oggi non esiste un trattamento in grado di agire sui meccanismi patologici alla base della malattia. *Autore: Dott. J. P. Brandel (agosto 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'insonnia familiare fatale

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. BOSCO Paolo

Diagnosi molecolare dell'insonnia familiare fatale (gene PRNP)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

AFIFF - Associazione Familiari Insonnia Familiare Fatale - Malattie da Prioni

Instabilità centromerica - immunodeficienza - dismorfismi

Vedere: Sindrome ICF

Insufficienza epatica infantile acuta da difetto della sintesi delle proteine codificate dal DNA mitocondriale

Vedere: Insufficienza epatica infantile acuta da difetto della sintesi delle proteine codificate da mtDNA

Insufficienza epatica infantile acuta da difetto della sintesi delle proteine codificate da mtDNA

ORPHA217371

MIM: 613070

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali

Insufficienza gonadotropica

Vedere: Ipogonadismo ipogonadotropo congenito senza anosmia

Insufficienza gonadotropica isolata congenita

Vedere: Ipogonadismo ipogonadotropo congenito senza ano-smia

Insufficienza ovarica ipergonadotropica

Vedere: Insufficienza ovarica primitiva

Insufficienza ovarica prematura

Vedere: Insufficienza ovarica primitiva

Insufficienza ovarica primitiva

ORPHA619

MIM: 300511

L'insufficienza ovarica primitiva (POF) è un difetto primitivo dell'ovaio, caratterizzato dall'assenza del menarca (amenorrea primaria) o dalla deplezione prematura dei follicoli ovarici, prima dei 40 anni (amenorrea secondaria). Si tratta di una patologia eterogenea, che colpisce circa l'1% delle donne prima dei 40 anni, 1/10.000 donne fino a 20 anni di vita e 1/1.000 donne fino ai 30 anni. Le forme più gravi si manifestano con mancato sviluppo puberale e amenorrea primaria (50% dei casi è secondario alla disgenesia ovarica), mentre le forme a esordio postpuberale sono caratterizzate dalla scomparsa del ciclo mestruale (amenorrea secondaria), associata ad una deplezione follicolare prematura. Analogamente alla menopausa fisiologica, la POF si presenta con la sintomatologia tipica del climaterio: infertilità associata a palpitazioni, intolleranza al caldo, rossori improvvisi, ansia, depressione, affaticamento. La POF è caratterizzata, dal punto di vista biochimico, da una riduzione dei livelli degli ormoni gonadici (estrogeni e inibine) e da un aumento dei livelli delle gonadotropine (LH e FSH; amenorrea ipergonadotropica). Oltre all'infertilità, i difetti ormonali possono provocare gravi conseguenze neurologiche, metaboliche o cardiovascolari e portano all'osteoporosi a esordio precoce. L'eterogeneità della POF è dimostrata anche dalla variabilità delle sue cause, compresa l'autoimmunità, gli agenti tossici, i farmaci, i difetti genetici. La POF ha una forte componente genetica. Le anomalie del cromosoma X (ad esempio la sindrome di Turner) costituiscono la causa principale di amenorrea primaria associata alla disgenesia ovarica. Nonostante la descrizione di vari geni candidati, la causa della POF non è nota nella maggior parte dei casi. La presa in carico comprende la sostituzione ormonale con preparazioni a base di estrogeni e progestinici. L'unica soluzione disponibile al momento per l'infertilità nelle donne senza riserve follicolari è l'ovodonazione. *Autori: Prof. P. Beck-Peccoz e Prof. L. Persani (aprile 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'insufficienza ovarica primitiva (geni FSHR, BMP15, GDF9, FOXL2, LHR)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)
Dr. BONOMI Marco, Dr. CORDELLA Daniela, Pr. PERSANI Luca

Diagnosi molecolare della menopausa precoce (gene FMR1)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO
Dr. ARDUINO Carlo, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare della menopausa precoce genetica (gene FMR1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi molecolare dell'insufficienza ovarica precoce legata a X fragile (gene FMR1)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. MURCIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Insufficienza pancreatica - anemia

- iperostosi

ORPHA199337

MIM: 612714

La sindrome è caratterizzata da insufficienza pancreatica esocrina, anemia diseritropoietica e iperostosi della volta cranica. È stata descritta in 4 bambini, 3 maschi e una femmina, figli di 2 coppie di genitori consanguinei. La malattia è dovuta alle mutazioni nel gene COX4I2, che codifica per una subunità mitocondriale della citocromo C ossidasi. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Insufficienza pura del sistema autonomo

ORPHA441

L'insufficienza pura del sistema autonomo (PAF) è una malattia neurodegenerativa che interessa la componente simpatica del sistema nervoso autonomo e che si manifesta con ipotensione ortostatica. La prevalenza esatta non è nota. La malattia interessa gli adulti. La PAF presenta inizialmente ipotensione ortostatica, disfunzione erettile e disturbi urinari. Altri sintomi, come i disturbi della sudorazione e la sindrome di Horner (si veda questo termine), evidenziano un deficit del sistema nervoso simpatico. Non sono presenti altri segni neurologici. La PAF è sporadica e la sua eziologia non è nota. È una sinucleinopatia con corpi di Lewy e rarefazione neuronale nel tratto intermedio-laterale del midollo e nelle ghiandole simpatiche. La diagnosi di PAF è possibile in presenza di un quadro clinico compatibile con un deficit simpatico cronico, in assenza di altri segni neurologici. La diagnosi è confermata dalla presenza di ipotensione ortostatica neurogenica (caduta ≥ 20 -10 mmHg della pressione arteriosa in piedi, in assenza di una tachicardia reattiva). Il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa può rivelare la scomparsa o l'inversione del ritmo giorno/notte. Si possono effettuare in laboratorio test specifici per la PAF (test di Ewing, funzione del sudore o della pupilla, analisi della frequenza del battito cardiaco e della variabilità della pressione arteriosa, microneurografia simpatica e scintigrafia con MIBG). I livelli plasmatici di noradrenalina sono bassi a riposo e non aumentano in ortostatismo. L'EMG e la RMN/TC cerebrale sono normali. Le diagnosi differenziali si pongono con le cause di ipotensione ortostatica, iatrogene (compresi i farmaci psicotropi, urologici, cardiovascolari) o curabili (disidratazione, insufficienza venosa, anemia); il deficit di dopamina beta-idrossilasi (si veda questo termine), che è escluso in base alla presenza di noradrenalina plasmatica nei pazienti affetti da ipotensione ortostatica idiopatica; le polineuropatie periferiche primarie o secondarie (compreso il diabete, l'amiloidosi, l'insufficienza renale, la sindrome di Guillain-Barré - si vedano questi termini -), le malattie da deficit o sindrome paraneoplastica); le disautonomie associate alle malattie neurodegenerative (atrofia multisistemica, malattia di Parkinson; si vedano questi termini), che possono essere escluse attraverso gli esami neurologici e paraclinici, che sono normali nei pazienti affetti dalla PAF. L'evoluzione della PAF è lenta e ciò la differenzia dalle pandisautonomie acute o sottoacute. La presa in carico comprende un approccio non farmacologico (calze contenitive, cintura addominale, pasti frequenti, alzarsi lentamente, aumento dell'ingestione di liquidi e di sale, evitare l'ortostatismo prolungato, l'alcol e gli ambienti caldi). La midodrina (un agonista alfa-adrenergico) e il fludocortisone (un mineralcorticoide ipokaliemico) sono i farmaci di riferimento. Non è stata dimostrata l'efficacia dei simpaticomimetici indiretti (eptaminolo) e degli ergot-derivati (diidroergotamina). Altri farmaci sono oggetto di studio e di sperimentazione clinica (piridostigmina, droxidopa) oppure sono destinati a situazioni particolari: anemia (eritropoietina) o ipotensione ortostatica postprandiale (octreotide). L'ipertensione arteriosa da decubito può essere prevenuta adottando regole semplici (evitare i vasocostrittori prima di dormire, riposare in posizione semise-

duta durante la notte, assumere un farmaco antipertensivo in casi estremi). L'evoluzione della PAF supera i 20 anni. La comparsa dei segni neurologici durante l'evoluzione del deficit autonomo permette di associare a posteriori l'ipotensione a un'atrofia multisistemica o alla malattia di Parkinson. *Autori: Prof. J.L. Elghozi e Prof. J.-M. Sénard (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Insufficienza surrenalica cronica acquisita

Vedere: Malattia di Addison

Interruzione dell'arco aortico

ORPHA2299

L'interruzione dell'arco aortico (AAI) è una malattia rara con un'incidenza stimata di 0,003/1.000 nati vivi ed è caratterizzata dalla completa mancanza di continuità anatomica tra l'arco aortico e l'aorta toracica discendente. L'AAI dovrebbe essere distinta anatomicamente dall'atresia dell'arco aortico, nella quale la continuità tra questi segmenti viene mantenuta da un filo fibroso imperforato di varia lunghezza. Questo difetto di solito non è familiare, ma esiste un'associazione ben nota tra l'AAI e la sindrome di DiGeorge con delezione del cromosoma 22q11.2. I pazienti con AAI presentano lesioni cardiache ostruttive, con collasso cardiovascolare acuto o collasso cardiaco dopo chiusura spontanea del dotto arterioso nei primi giorni di vita. Varie osservazioni indicano che l'AAI è espressione di malformazioni intracardiache, che determinano una riduzione del flusso sanguigno verso l'aorta ascendente durante la vita fetale. Anche se l'ecocardiografia offre un'eccellente visualizzazione della maggior parte delle anomalie dell'arco aortico, l'angiocardiografia è il metodo di elezione nella diagnosi di questo difetto. La presa in carico è principalmente chirurgica in rapporto al grado di ostruzione sottoaortica. *Autore: Prof. G. Pongiglione (febbraio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Intolleranza ai disaccaridi

Vedere: Deficit congenito di sucrali-isomaltasi

Intolleranza al fruttosio

ORPHA469

MIM: 229600

L'intolleranza ereditaria al fruttosio è una malattia autosomica recessiva dovuta al deficit dell'attività del fruttosio-1-fosfato aldolasi, che comporta un accumulo di fruttosio-1-fosfato nel fegato, nel rene e nel piccolo intestino. I neonati omozigoti godono di buona salute fino a quando non assumono alimenti ricchi in fruttosio, di solito al momento dello svezzamento, quando la dieta viene integrata con fruttosio e saccarosio. I segni clinici comprendono il dolore addominale acuto, il vomito e l'ipoglicemia successivamente all'ingestione di fruttosio o di altri zuccheri metabolizzati attraverso il fruttosio-1-fosfato. L'ingestione protratta di fruttosio nei bambini esita in insufficienza epatica e/o renale e può condurre alla morte. I pazienti sviluppano una forte avversione per i cibi dolci. La malattia ha una prevalenza di 1/20.000 in alcuni Paesi europei. Il difetto genetico è nell'aldolasi B, che catalizza la scissione di fruttosio-1-fosfato per formare diidrossiacetone fosfato e D-gliceraldeide. La malattia può essere geneticamente eterogenea: possono essere presenti sia mutazioni strutturali che nelle regioni di controllo, o anche mutazioni strutturali diverse. La diagnosi si basa sul test enzimatico sulla biopsia epatica, per saggiare l'attività dell'aldolasi, oppure sul test di tolleranza al fruttosio: il fruttosio viene iniettato per via endovenosa controllata, mentre sono contestualmente monitorati i livelli di glucosio, fruttosio e fosfato. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'intolleranza al fruttosio
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi molecolare dell'intolleranza agli zuccheri (gene ALDOB)
Biodiversity, BRESCIA
Dr. ALBAROSA Ruth, Dr. MANTERO Giovanni

Diagnosi biochimica dell'intolleranza ereditaria al fruttosio
Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica e molecolare dell'intolleranza al fruttosio (gene ALDOB)
Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della fruttosemia (profilo delle sialotransferine, acidi organici urinari)
Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare dell'intolleranza al fruttosio (gene aldolasi B)
Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie" - Azienda Sanitaria di Matera (ASM), MATERA
Dr. CASCONI Agostino, Dr. DELL'EDERA Domenico

Diagnosi molecolare dell'intolleranza al fruttosio
Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Associazioni

AIF - Associazione Intolleranza al Fruttosio - ONLUS

Intolleranza al glutine

Vedere: Celiachia

Intolleranza alle proteine con lisinuria

ORPHA470

MIM: 222700

L'intolleranza alle proteine con lisinuria (IPL) è una malattia ereditaria multisistemica molto rara dovuta ad anomalie del metabolismo degli aminoacidi. È presente soprattutto in Italia e in Finlandia, dove la prevalenza è di 1/60.000. Le anomalie metaboliche nell'IPL causano escrezione renale e diminuzione dell'assorbimento intestinale di aminoacidi cationici e aciduria orotica. I pazienti possono presentare vomito, diarrea, ritardo della crescita, epatosplenomegalia, anomalie del midollo osseo, osteopenia, episodi di coma iperammoniemico, ritardo mentale, alterata risposta immunitaria, malattia renale cronica e coinvolgimento polmonare (in particolare, proteinosi alveolare polmonare [PAP] e, in misura minore, malattia polmonare interstiziale). Il coinvolgimento polmonare è la causa principale del deterioramento clinico e dell'esito fatale. L'IPL è una malattia a trasmissione autosomica recessiva. È causata dalle anomalie nel trasporto degli aminoacidi cationici nella membrana baso-laterale delle cellule epiteliali nei reni e nell'intestino. L'IPL è dovuta alle mutazioni del gene SLC7A7 (soluto carrier family 7A member 7) localizzato sul cromosoma 14q11.2. La diagnosi si basa sulla misurazione delle concentrazioni plasmatiche e urinarie degli aminoacidi che rilevano un aumento dell'escrezione urinaria e una diminuzione della concentrazione plasmatica di lisina, arginina e ornitina. Il trattamento consiste in una dieta povera di proteine e nella supplementazione di lisina, ornitina e citrullina. La complicazione della proteinosi alveolare polmonare può essere trattata con buoni risultati con il lavaggio polmonare completo. La prognosi è variabile e dipende dalle complicazioni polmonari. *Autore: Dott. M. Luisetti (novembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle aminoacidopatie

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica dell'intolleranza alle proteine dibasiche con lisinuria

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle aminoacidopatie (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'aminoaciduria bibasica tipo 1 e 2

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'intolleranza alle proteine dibasiche con lisinuria

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'intolleranza alle proteine dibasiche con lisinuria

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica dell'intolleranza alle proteine con lisinuria (dosaggio aminoacidi plasmatici e urinari, ammonio)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Intolleranza isolata al trealosio

Vedere: Diarrea con vomito da deficit di trealasi

Intolleranza congenita al sucrosio

Vedere: Deficit congenito di sucralasi-isomaltasi

Intossicazione acuta da antidepressivi triciclici

ORPHA43117

L'intossicazione acuta da antidepressivi triciclici è un'intossicazione potenzialmente letale (incidenza 5,3 morti per 100.000 prescrizioni), che può provocare problemi neurologici e cardiovascolari. La tossicità di questi composti si associa all'inibizione del riassorbimento di certi neurotrasmettitori e del loro effetto stabilizzante sulla membrana. L'intossicazione grave si associa a encefalopatia anticolinergica e al rischio di convulsioni, al collasso e alle anomalie della conduzione intraventricolare, che portano alla tachicardia ventricolare o

all'asistolia. L'allungamento del complesso QRS all'elettrocardiogramma (ECG) in derivazione DII è il miglior indicatore prognostico. Gli effetti stabilizzanti degli antidepressivi triciclici sulla membrana possono essere trattati con infusione di bicarbonato di sodio molare o di lattato. In caso di insufficienza cardiovascolare refrattaria, resistente ai trattamenti farmacologici convenzionali, può essere utile supportare le funzioni vitali, anche se l'efficacia di questo intervento necessita di essere valutata in studi prospettici multicentrici. *Autore: Dott. B. Mégarbane (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Intossicazione acuta da Blighia sapida

Vedere: Intossicazione acuta da frutto ackee

Intossicazione acuta da farmaci con effetto stabilizzante sulla membrana

ORPHA43119

L'intossicazione acuta da farmaci con effetto stabilizzante sulla membrana è potenzialmente letale. I principali farmaci coinvolti sono gli antidepressivi triciclici, la clorochina, alcuni beta-bloccanti, gli antiaritmici di classe IA, la carbamazepina e la cocaina. I segni clinici comprendono le anomalie elettrocardiografiche (soprattutto il blocco di conduzione intraventricolare con un allungamento del complesso QRS accompagnato da un appiattimento dell'onda T e un allungamento del segmento QT) e l'insufficienza emodinamica. L'intossicazione grave può portare all'insufficienza multiorgano, alla perdita di coscienza, alle convulsioni, all'insufficienza renale acuta e al distress respiratorio acuto. Il tasso di mortalità rimane alto, nonostante gli importanti progressi nel campo farmacologico e nella terapia intensiva. In caso di insufficienza cardiovascolare refrattaria ai trattamenti convenzionali, è fondamentale il supporto alle funzioni vitali. *Autore: Dott. B. Mégarbane (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Intossicazione acuta da frutto ackee

ORPHA73423

L'intossicazione acuta da frutto ackee (definita anche come sindrome del vomito o nausea jamaicana) è causata dall'ingestione di frutta immatura di *Blighia sapida*. È un'intossicazione grave, frequente in alcuni Paesi caraibici e dell'Africa occidentale. Al contrario, è rara in Francia e in altri Paesi occidentali. L'intossicazione causa ipoglicemia tossica e inibizione della gluconeogenesi. L'ipoglicemia è causata dall'effetto dell'ipoglicina A, che è localizzata negli arilli. I segni clinici sono gravi (coma, convulsioni, delirio, epatite tossica, disidratazione acuta e stato di shock) e possono portare alla morte. Il trattamento è sintomatico (somministrazione di glucosio, endovena o per os). Sebbene l'intossicazione sia, in genere, benigna o a prognosi favorevole, l'ingestione di grandi dosi può portare alla morte: l'intossicazione da frutto ackee ha causato 29 morti nel 1998 e più di 50 nel 2001. *Autori: Dott. D. Résière e Dott. B. Mégarbane (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Intossicazione acuta da oppioidi

ORPHA35889

L'intossicazione acuta da oppioidi provoca una sindrome caratterizzata da coma, bradipnea e miosi. La depressione del sistema nervoso centrale è la causa principale di morte dovuta a questo tipo di intossicazione. L'epidemiologia dell'avvelenamento acuto da oppioidi si è modificata considerevolmente in seguito alla disponibilità di trattamenti sostitutivi e per la disintossicazione dall'eroina (buprenorfina e metadone). La

prescrizione di massa di questi farmaci ha ridotto il numero di casi di overdose da eroina e anche il suo commercio. Tuttavia, i tossicodipendenti hanno sviluppato la nuova abitudine di consumare sostanze oppioidi e/o psicotrope multiple. L'uso non corretto dei trattamenti sostitutivi avviene a diversi livelli, esitando in intossicazioni da gravi a fatali, compresa l'iniezione endovenosa di pillole di buprenorfina ridotte in pezzi, il commercio e la vendita per strada, le prescrizioni multiple, l'abuso, la combinazione con benzodiazepine, cocaina, crack o alcol. Fino ad oggi non sono stati condotti studi per stabilire e confrontare la frequenza e la gravità dell'intossicazione acuta causata dai vari prodotti oppioidi. La variabilità della risposta ai farmaci oppioidi può dipendere da molti fattori, comprese le caratteristiche del soggetto/consumatore, il metodo di consumo e le interazioni tra farmaci. Le alterazioni nell'interazione del farmaco possono associarsi a fattori farmacocinetici (modificazioni della biodisponibilità, distribuzione, eliminazione o metabolismo) o a fattori farmacodinamici (variabilità del livello dei recettori e dei segnali di trasduzione cellulare). Il naloxone, un'inibitore competitivo del recettore mu degli oppioidi, rappresenta l'antidoto di elezione. Può ovviare alla necessità di intubare la trachea e di ricorrere alla ventilazione assistita. Tuttavia, non appare efficace nell'invertire i segni dell'intossicazione. *Autore: Dott. B. Mégarbane (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Intossicazione da colchicina

ORPHA31824

L'intossicazione da colchicina è un'intossicazione rara, ma potenzialmente letale, che provoca anomalie multiorgano, problemi neurologici ed ematologici e insufficienza cardiaca, respiratoria ed epatica. I fattori prognostici sono la dose presunta di colchicina ingerita, l'aumento dei leucociti e la riduzione dei livelli di protrombina (24 ore dopo l'ingestione), seguiti dall'esordio dello shock cardiogeno e dell'insufficienza respiratoria acuta (72 ore dopo l'ingestione). Il trattamento è sintomatico. È stata impiegata con successo l'immunoterapia con frammenti Fab colchicina-specifici, per trattare un paziente. L'efficacia di questo trattamento è stata sperimentata sugli animali. Si è tuttora in attesa dello sviluppo di un farmaco idoneo, ma gli studi pubblicati suggeriscono comunque un miglioramento della prognosi nei pazienti trattati, che presentano un avvelenamento grave e, a tutt'oggi, letale. *Autore: Dott. B. Mégarbane (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Intossicazione da digitale

ORPHA31828

L'intossicazione acuta da digitale (digossina, digitossina, deslanoside) è un'intossicazione rara, ma potenzialmente letale, che provoca sintomi digestivi e neurosensoriali, anomalie del ritmo e dell'automatismo cardiaco. I fattori prognostici comprendono l'età superiore ai 60 anni, il sesso (il tasso di mortalità è più elevato nei maschi), una storia clinica positiva per patologie cardiache, l'iperkaliemia e la presenza di blocco atrioventricolare di qualsiasi grado. Il tasso di mortalità è elevato (circa 20% dei casi). Il trattamento è stato rivoluzionato recentemente dallo sviluppo di frammenti anticorpali Fab digossina-specifici, che possono essere somministrati in dosi stechiometriche, nei casi con pericolo di vita, o in dosi semimolari, come misura preventiva nei pazienti che presentano fattori prognostici sfavorevoli. Questo trattamento è disponibile 24 ore al giorno in alcuni centri specializzati. La terapia antiaritmica e l'elettrostimolazione devono essere impiegate solo se non è disponibile l'immunoterapia. *Autore: Dott. B. Mégarbane (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Intossicazione da etilenglicole

ORPHA31826

L'intossicazione da etilenglicole è un'intossicazione rara, ma potenzialmente letale, che provoca acidosi metabolica, con aumento del gap anionico, a causa della formazione di acido glicolico dalla alcol deidrogenasi (ADH). L'avvelenamento grave può esitare nell'insufficienza renale acuta, nel coma, nell'insufficienza miocardica e nell'insufficienza multiorgano. Questi sintomi sono causati dalla precipitazione dei cristalli di ossalato di calcio (il prodotto finale del metabolismo dell'etilenglicole) nei tessuti. Il trattamento classico comprende la somministrazione di bicarbonato di sodio, l'inibizione del metabolismo dell'etilenglicole con alcol etilico e la rimozione dei metaboliti tossici attraverso l'emodialisi. Il fomepizolo o 4-metilpirazolo (4-MP) è un inibitore competitivo dell'ADH, che non ha effetti secondari. La sua efficacia e la sua sicurezza sono state sperimentate in uno studio prospettico terapeutico in America. Il fomepizolo ha ottenuto l'autorizzazione alla commercializzazione in Francia come trattamento per l'avvelenamento da etilenglicole. Quando disponibile, rappresenta l'antidoto di elezione per l'avvelenamento da etilenglicole. In assenza di insufficienza renale acuta, questo farmaco costituisce un'alternativa all'emodialisi. La somministrazione dell'antidoto è obbligatoria nel caso di una ingestione significativa o di una acidosi metabolica. Non è utile la decontaminazione gastrointestinale. *Autore: Dott. B. Mégarbane (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Intossicazione da metanolo

ORPHA31825

L'intossicazione da metanolo è un'intossicazione rara, ma potenzialmente letale, che provoca acidosi metabolica, con un aumento del gap anionico, causato dalla produzione di acido formico mediata dall'alcol deidrogenasi (ADH). L'incidenza non è nota. L'intossicazione grave può provocare il coma, problemi alla vista e persino cecità permanente, in conseguenza della tossicità dell'acido formico sulla retina e sul nervo ottico. Il trattamento comprende la somministrazione di bicarbonato di sodio, l'inibizione del metabolismo del metanolo con alcol etilico e la rimozione dei formati e del metanolo attraverso l'emodialisi. Inoltre, in alcuni casi, il fomepizolo o 4-metilpirazolo (4-MP) può essere usato come trattamento alternativo. Il fomepizolo è un inibitore competitivo dell'ADH, che non ha effetti secondari. La sua efficacia e la sua sicurezza sono state sperimentate in uno studio prospettico in America. Il fomepizolo ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in Francia come antidoto per l'avvelenamento da metanolo. Rappresenta, quando disponibile, l'antidoto di elezione. La somministrazione dell'antidoto è obbligatoria nel caso di un'ingestione significativa o di acidosi metabolica. Tuttavia, a differenza dell'intossicazione da etilenglicole, il ruolo del fomepizolo come alternativa all'emodialisi, in assenza di un'insufficienza renale acuta, non è ancora chiaro, in quanto l'avvelenamento da metanolo è dovuto all'emivita più lunga del metanolo, che può richiedere una somministrazione prolungata e costosa dell'antidoto. Quindi, l'emodialisi è indicata nei casi di acidosi metabolica grave, insufficienza renale acuta o in presenza di concentrazioni di metanolo nel plasma >50 mg/dl. Non è utile la decontaminazione gastrointestinale. *Autore: Dott. B. Mégarbane (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Intossicazione da Paraquat

ORPHA31827

L'intossicazione acuta da Paraquat (un erbicida impiegato ampiamente in tutto il mondo) è una intossicazione rara nei Paesi sviluppati, ma spesso letale in quanto provoca citolisi epatica, necrosi tubulare acuta e insufficienza renale e respiratoria, per fibrosi polmonare. Il meccanismo che scatena

questi sintomi è l'affinità del Paraquat per le cellule alveolari e la conseguente fibrosi acuta irreversibile causata da una reazione redox che porta alla produzione in situ di radicali liberi dell'ossigeno. I fattori prognostici comprendono la dose presunta di Paraquat ingerita, la sua concentrazione ematica e urinaria, la presenza di lesioni caustiche nello stomaco, l'esordio dello shock circolatorio e l'evidenza di infiltrazioni polmonari sulle radiografie. La presa in carico dei pazienti nelle unità di terapia intensiva si basa sulla decontaminazione gastrointestinale e sulle terapie di supporto (apporto di liquidi, analgesici e ventilazione meccanica, se necessaria). Nessuna delle terapie antiossidanti o chelanti fino ad oggi sperimentate (superossido dismutasi, clofibrato, acido ascorbico, alfa-tocoferoles, N-acetil-cisteina o deferoxamina) è stata riconosciuta ufficialmente come trattamento efficace per la prevenzione della fibrosi polmonare e per evitare la morte dei pazienti. Uno studio randomizzato prospettico ha indicato che il trattamento con metilprednisolone, desametasone e ciclofosfamide riduce la mortalità in casi di avvelenamento lieve o moderato. *Autore: Dott. B. Mégarbane (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Intrappolamento del nervo pudendo

Vedere: Nevralgia del nervo pudendo

IOSCA

Vedere: Atassia spinocerebellare a esordio infantile

Iperaccrescimento - problemi di apprendimento - dismorfismi facciali

ORPHA137634

MIM: 611358

Questa sindrome è caratterizzata da alta statura, difficoltà di apprendimento e dismorfismi facciali. Finora, è stata descritta in 6 famiglie. È dovuta alle mutazioni del gene RNF135. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Iperaldosteronismo familiare, tipo 1

ORPHA403

MIM: 103900

L'iperaldosteronismo familiare tipo 1 è una patologia ereditaria rara, a trasmissione autosomica dominante, dovuta all'espressione ectopica dell'aldosterone sintasi nella zona fascicolata della ghiandola surrenale. Si manifesta con una forma grave di ipertensione arteriosa a esordio precoce (spesso appare prima dei 20 anni), un quadro biologico di iperaldosteronismo primario di gravità variabile e un tasso anormalmente elevato di derivati 18-oxo e 18-idrossicortisololo. L'alterazione molecolare patogenica è causata da un fenomeno di ricombinazione genetica sul braccio lungo del cromosoma 8, che determina una duplicazione-fusione tra l'estremità 5' del gene della 11 beta-idrossilasi (CYP11B1) e l'estremità 3' del gene dell'aldosterone sintasi (CYP11B2), due geni molto simili (93%) e molto vicini. I riarrangiamenti si verificano a monte dell'esone 5 del gene CYP11B2 che possiede aminoacidi essenziali per la funzione dell'aldosterone sintasi. Il gene ibrido possiede così il promotore del gene CYP11B1, sensibile all'ACTH, e la porzione codificante del gene CYP11B2. Ciò provoca una sintesi surrenalica eccessiva, dipendente dall'asse ipotalamo-ipofisario, di composti mineralcorticoidi. La diagnosi e l'individuazione di familiari affetti si basano sull'evidenziazione del gene ibrido attraverso Southern Blot e/o PCR. I dosaggi urinari mostrano un livello aumentato di 18-oxo e 18-idrossicortisololo. La certezza diagnostica permette l'impostazione di un trattamento spe-

cifico ritardante, basato sull'associazione di piccole dosi di desametasone con un antialdosteronico. *Autore: Prof. X. Jeunemaitre (ottobre 2001)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'iperaldosteronismo familiare tipo 1 (geni CYP11B1 e CYP11B2)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Speciali Civili, BRESCIA

Pr. CASTELLANO Maurizio, Dr. MORI Luigi, Dr. PANAROTTO Alessandra

Iperaldosteronismo familiare, tipo 2

ORPHA404

MIM: 605635

L'iperaldosteronismo familiare tipo 2 è una patologia ereditaria a trasmissione autosomica dominante che conduce a ipertensione arteriosa secondaria a iperaldosteronismo primario non trattabile con desametasone. I soggetti presentano un adenoma delle ghiandole surrenali che secerne aldosterone. L'osservazione di alcune famiglie portatrici di questa malattia porta a ipotizzare l'esistenza di un altro meccanismo molecolare non ancora identificato e distinto da quello dell'iperaldosteronismo familiare tipo 1. Il sospetto diagnostico deve condurre all'individuazione dei soggetti affetti attraverso la determinazione del rapporto aldosterone/renina. *Autore: Prof. X. Jeunemaitre (ottobre 2001)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Iperaminoaciduria dicarbossilica

ORPHA2195

MIM: 222730

L'iperaminoaciduria dicarbossilica è caratterizzata da ipoglicemia e iperprolinemia a partire dall'infanzia e si associa, in alcuni casi, a ritardo mentale. Sono stati descritti 10 soggetti. Sono stati osservati difetti nel trasporto del glutammato e dell'aspartato, a livello renale e intestinale, che suggerirebbero, alla base del difetto, un'anomalia del trasportatore EAAC1 implicato nel trasporto di questi due aminoacidi. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle aminoacidopatie

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica delle aminoacidopatie

(analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'iperaminoaciduria dicarbossilica

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'iperaminoaciduria dicarbossilica

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Iperammoniemia - ipornitonimia - ipocitrullinemia - ipoargininemia - ipoprolinemia

Vedere: Neurodegenerazione progressiva - iperlassità articolare - cataratta

Iperammoniemia paradossale a digiuno

Vedere: Neurodegenerazione progressiva - iperlattività articolare - cataratta

Iperattività della fosforibosilpirofosfato sintetasi

ORPHA3222

MIM: 300661

L'iperattività della fosforibosilpirofosfato (PRPP) sintetasi è una rara malattia del metabolismo delle purine legata al cromosoma X, nella quale l'eccessiva attività della fosforibosilpirofosfato sintetasi (PRS) provoca una accelerata sintesi di nucleotidi purinici e acido urico. La iperattività della PRS sembra rara, con meno di 30 famiglie affette descritte dal 1972. In tutti i soggetti affetti è presente iperuricemia e iperuricosuria, che predispongono alla gotta, con iperproduzione di acido urico e urolitiasi di acido urico. Tra i maschi affetti, che manifestano la malattia nella tarda adolescenza o nella età adulta precoce, la gotta artritica e la calcolosi urinaria sono di solito gli unici sintomi dell'iperattività della PRS. Altre famiglie mostrano un fenotipo più grave e i bambini maschi affetti presentano cristalluria dell'acido urico, iperuricemia e iperuricosuria associate a danni nello sviluppo neuronale; le donne eterozigoti possono mostrare anomalie metaboliche e neurologiche più lievi. L'eterogeneità genetica è alla base delle differenti espressioni fenotipiche dell'iperattività della PRS ereditaria. Il quadro clinico grave si associa normalmente a mutazioni puntiformi nella regione trascritta del gene PRPS1, che determina un difettoso controllo allosterico dell'attività dell'isoforma PRS1. Di contro, l'esordio tardivo e la minore gravità della malattia si associano normalmente a un aumento selettivo della trascrizione di PRPS1, il cui risultato è un aumento della concentrazione dell'isoforma PRS1 normale. Il trattamento con allopurinolo della sovrapproduzione di acido urico annulla o previene con successo le conseguenze dell'iperuricemia e dell'iperuricosuria. Il successo nel trattamento dei danni dello sviluppo neurologico sarà conseguente alla comprensione dei meccanismi patogenetici di questi sintomi. *Autore: Dott. M. Becker (ottobre 2003)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare del malfunzionamento della fosforibosil pirofosfato sintetasi (gene PRPS1)

Università degli Studi di Catania, CATANIA

Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica dell'iperattività della fosforibosilpirofosfatasi sintetasi

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI

Elisabetta

Diagnosi biochimica dell'iperattività della fosforibosilpirofosfatasi sintetasi (dosaggio purine)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Iperbilirubinemia ereditaria non coniugata, tipo 1

Vedere: Sindrome di Crigler-Najjar, tipo 1

Iperbilirubinemia ereditaria non coniugata, tipo 2

Vedere: Sindrome di Crigler-Najjar, tipo 2

Iperbilirubinemia non coniugata ereditaria

Vedere: Sindrome di Crigler-Najjar

Iperbilirubinemia, tipo 1

Vedere: Sindrome di Gilbert

Iperbilirubinemia, tipo 2

Vedere: Sindrome di Dubin-Johnson

Iperbilirubinemia, tipo Rotor

Vedere: Sindrome di Rotor

Ipercalcemia familiare benigna

Vedere: Ipercalcemia ipocalciurica familiare

Ipercalcemia ipocalciurica familiare

ORPHA405

MIM: 143880

L'ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) o ipercalcemia familiare benigna è caratterizzata biologicamente da ipercalcemia significativa, ma moderata, associata a livelli di paratormone (PTH) ed escrezioni urinarie di calcio inadeguate, in presenza di ipercalcemia. In realtà, le concentrazioni del paratormone sono normali o lievemente aumentate, quando dovrebbero essere molto basse, a seguito dell'ipercalcemia. Inoltre, la calciuria è bassa, quando dovrebbe essere alta per contrastare l'ipercalcemia. Questa patologia del metabolismo fosfocalcico è asintomatica nel corso della vita ed è considerata benigna, in quanto l'ipercalcemia viene di solito scoperta casualmente. La prevalenza non è nota. La malattia è ereditata come carattere dominante, con una penetranza di circa il 100%. Le analisi di linkage, eseguite su diverse famiglie con ipercalcemia ipocalciurica familiare, hanno identificato mutazioni inibitorie (missenso eterozigoti e inserzione Alu) del gene RCa, localizzato in 3q13.3-q21. Questo gene codifica per il recettore sensibile al calcio (RCa), che appartiene alla sottofamiglia dei recettori transmembrana accoppiati alle proteine G. Il RCa riveste un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo fosfocalcico, controllando la secrezione del PTH e l'escrezione urinaria di calcio, in risposta alle variazioni della calcemia. Una perdita di funzione di RCa riduce la sensibilità delle cellule paratiroidi e renali ai livelli del calcio, in modo che l'ipercalcemia viene percepita come normale. Tuttavia, questa particolare anomalia molecolare non chiarisce tutti i casi d'ipercalcemia ipocalciurica familiare. Studi di linkage hanno anche ipotizzato l'implicazione di un locus sul cromosoma 19. Di regola, non occorre intervenire terapeuticamente, ma questa anomalia molecolare deve essere riconosciuta nelle donne in gravidanza. Infatti, quando il feto non eredita questa anomalia, si sviluppa comunque in un contesto di marcata ipercalcemia, e ciò impedisce la secrezione endogena di PTH. Di conseguenza, il neonato è ad alto rischio di ipocalcemia grave durante i primi giorni di vita, fino a quando la funzione paratiroidea non viene più ostacolata. *Autore: Prof. A. Lienhardt-Roussie (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipercheratosi epidermolitica

Vedere: Eritrodermia congenita ittiosiforme bollosa

Ipercheratosi palmoplantare - sordità

ORPHA2202

MIM: 148350

Sono state descritte circa 10 famiglie di 2-5 generazioni, nelle quali vari soggetti sono affetti da ipoacusia neurosensoriale progressiva e cheratoderma palmoplantare non epidermolitico. L'ipoacusia è bilaterale, neurosensoriale, colpisce le alte frequenze ed esordisce nella prima infanzia, mentre l'ipercheratosi progressiva del palmo delle mani e della pianta dei piedi compare nella media infanzia. Entrambe le caratteristiche mostrano penetranza incompleta. Nelle famiglie note alcune persone manifestano solo una di queste caratteristiche. È possibile che la malattia sia geneticamente eterogenea, in quanto è stata dimostrata una mutazione nel gene che codifica per la connessina 26, sul cromosoma 13q11-q12 in alcune famiglie, mentre in altre, a trasmissione materna, è stata documentata una mutazione mitocondriale puntiforme (7445A-G). *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipercolesterolemia da difetto del recettore di LDL

Vedere: Ipercolesterolemia familiare

Ipercolesterolemia da mutazione arg3500 di ApoB-100

Vedere: Deficit familiare di apolipoproteina B-100

Ipercolesterolemia familiare

ORPHA406

MIM: 143890

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una dislipidemia ereditaria caratterizzata da un aumento isolato e permanente dei livelli di lipoproteina a bassa densità (LDL). La prevalenza è stimata in 1/500 per la forma eterozigote a trasmissione dominante della malattia, anche se sono state riportate forme molto meno frequenti di FH. La FH è spesso trasmessa come carattere codominante e sono state descritte due forme cliniche. La forma eterozigote è spesso clinicamente silente e può essere diagnosticata a qualsiasi età a seguito di un'analisi lipidica completa (dopo un periodo di digiuno superiore alle 12 ore) e delle storie diagnostiche che si basano sull'anamnesi familiare (su tre o più generazioni) o una storia personale di una coronaropatia, depositi extravascolari e un'ipercolesterolemia isolata che non rispondono a una dieta finalizzata al controllo dei lipidi. La forma omozigote grave è molto rara (1/1.000.000) con un esordio nei primi due anni di vita ed è caratterizzata da depositi extravascolari di colesterolo (xantomi cutanei o tendinei) e livelli di LDL >3,30 g/L e un'arteriopatia (stenosi aortica, malattia arteriosa coronarica) che si manifestano prima dei 10 anni di vita. L'ipercolesterolemia a trasmissione recessiva (meno di 20 casi riportati finora) è caratterizzata da xantomi e/o un'aterosclerosi in bambini affetti da ipercolesterolemia, nati da genitori con livelli lipidici normali. La FH è dovuta alle mutazioni genetiche che causano un deficit dell'endocitosi delle LDL. Per le forme dominanti, sono state identificate le mutazioni dei seguenti geni: LDLR (responsabile tra i due terzi e tre quarti dei casi a trasmissione dominante), APOB che codifica per il legante del recettore della LDL e PCSK9, un modulatore dell'endocitosi epatica. Per le forme recessive, sono state identificate le mutazioni causative dei geni LDLRAP1 e ABCG5/ABCG8. La diagnosi differenziale si pone con l'iperlipidemia familiare combinata (quantità di grassi totale >2g/L in diverse persone imparentate) e un'iperlipidemia poligenetica combinata (iperlipidemia

LDL moderata e fluttuante che si normalizza in risposta a una dieta con lipidi controllati e nessuna storia familiare di FH su tre generazioni). Le storie diagnostiche permettono una distinzione clinica tra adulti e bambini affetti da FH eterozigote e quelli affetti da iperlipidemia combinata. La diagnosi deve essere confermata dall'analisi molecolare. Dato l'alto rischio di malattia cardiovascolare, la diagnosi di FH in un paziente deve portare a indagare e a prendere in carico tutta la famiglia. La presa in carico deve essere iniziata il prima possibile, preferibilmente durante la fase clinicamente silente della malattia, quando i sintomi arteriosi sono reversibili. La diagnosi prenatale deve essere offerta a tutte le famiglie con almeno un soggetto affetto con FH omozigote nel quale sono state identificate le mutazioni patogenetiche trasmesse dai genitori. La presa in carico della FH grave deve essere effettuata presso centri specializzati per le malattie metaboliche ereditarie. La FH eterozigote risponde alla dieta povera di lipidi e alla terapia medica (statina, un inibitore dell'assorbimento del colesterolo e della resina) finalizzata alla riduzione del colesterolo LDL del 50%. La prognosi dipende dall'età del paziente, dal livello di colesterolo LDL, e dal grado di esposizione delle arterie a livelli elevati di LDL sin dalla nascita. In assenza di trattamento, il rischio di morte improvvisa (sintomo iniziale di arteriosclerosi progressiva localizzata a livello prossimale sulle arterie coronariche) prima dei 40 anni di età è 50 volte maggiore nei soggetti affetti da FH rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, la prognosi è eccellente nei pazienti a cui è offerto un trattamento precoce e adeguato. *Autore: Dott. P. Benlian (luglio 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle alterazioni del metabolismo delle lipoproteine (gene LDLR)

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI

Dr. PEPE Nicola, Pr. POLISTINA Maria Teresa

Diagnosi molecolare dell'ipercolesterolemia familiare

Azienda Ospedaliera San Paolo, MILANO

Dr. BIONDI Maria Luisa, Pr. MELZI D'ERIL Gian Vico

Diagnosi molecolare dell'ipercolesterolemia familiare

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dell'ipercolesterolemia familiare

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare dell'ipercolesterolemia familiare

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Iperfenilalaninemia da deficit di 6-piruvil-tetraidropterina-sintasi

Vedere: Deficit di 6-piruvil-tetraidropterina-sintasi

Iperfenilalaninemia da deficit di deidratasi

Vedere: Deficit di deidratasi

Iperfenilalaninemia da deficit di diidropteridina

Vedere: Deficit di diidropteridina reductasi

Iperfenilalaninemia da deficit di GTP cicloidrolasi

Vedere: Deficit di GTP cicloidrolasi 1

Iperfenilalaninemia da deficit di pterina-4-alfa-carbinolamina deidratasi

Vedere: Deficit di deidratasi

Iperfenilalaninemia materna

ORPHA2209

L'iperfenilalaninemia materna espone la donna incinta al rischio di aborti spontanei e il feto a un rischio importante di embriofetopatia, la cui gravità è direttamente correlata ai valori della fenilalanina materna. Questa embriopatia può essere responsabile di malformazioni: cardiopatia, nella maggior parte dei casi di tipo troncoconale, agenesia del corpo calloso, disturbo della migrazione neuronale, dismorfismi facciali e, più raramente, labiopalatoschisi o anomalie tracheo-esofagee. Tuttavia i disturbi più frequenti sono quelli legati alla crescita e allo sviluppo del feto e del bambino: ritardo nella crescita intrauterina, microcefalia, ritardo mentale. Si può prevenire l'embriopatia fenilchetonurica seguendo una dieta rigida, povera in fenilalanina, prima del concepimento e durante tutta la gravidanza. Questo tipo di prevenzione comporta un'informazione precoce e costante per le pazienti in cura per un deficit di fenilalanina idrossilasi, affinché le loro gravidanze siano programmate e seguite da un'équipe specializzata. La diagnosi di embriopatia fenilchetonurica deve anche essere considerata nel caso di feti e di bambini di donne non identificate (nate prima dell'organizzazione dello screening di questa malattia o in un Paese in cui questa indagine non esista). *Autore: Dott. V. Abadie (gennaio 2004)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica delle aminoacidopatie (analisi dei metaboliti)**

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'iperfenilalaninemia materna e moderata

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Iperglicerolemia

ORPHA408

MIM: 307030

Laboratori**Diagnosi biochimica di iperglicerolemia**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Iperglicinemia isolata non chetotica

ORPHA407

MIM: 605899

L'iperglicinemia non chetotica è una malattia relativamente frequente nei neonati, a trasmissione autosomica recessiva, che colpisce il sistema epatico coinvolto nella scissione della glicina, fonte principale di radicali monocarbonati. La malattia insorge, nella maggior parte dei casi, nel periodo neonatale con coma e ipotonia grave, stato di male mioclonico e microcefalia, che evolve verso un ritardo mentale profondo e una sindrome tetrapiramidale. L'elettroencefalogramma mostra un aspetto caratteristico, con un tracciato ipoattivo e pseudoperiodico. La diagnosi si basa sulla dimostrazione di un forte aumento della glicina plasmatica, urinaria e soprattutto del liquido cerebrospinale, con abbassamento dei livelli di serina. La diagnosi viene confermata attraverso il dosaggio enzimatico sul fegato. Esistono alcune forme lente, che si presentano con quadri di encefalopatia aspecifica e alcune forme neonatali transitorie, che all'inizio evolvono favorevolmente, ma le cui conseguenze a lungo termine sono scoraggianti. Il trattamento, poco o per nulla efficace, si basa sul benzoato di sodio e il destro-metorfano. Dal punto di vista molecolare, si distinguono le mutazioni che coinvolgono le subunità N o P della proteina. La diagnosi prenatale è possibile sui villi coriali, attraverso lo studio globale del sistema della scissione della glicina, ma questo approccio non è del tutto affidabile. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica dell'iperglicinemia isolata non chetotica**

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica dell'iperglicinemia isolata non chetotica

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'iperglicinemia isolata non chetotica (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA
Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica dell'iperglicinemia non chetotica

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'iperglicinemia isolata non chetotica

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica dell'iperglicinemia non chetotica (dosaggio aminoacidi plasmatici, acido lattico, N.E.F.A., 3-OH-butirrato)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Iperimidodipeptiduria

Vedere: Deficit di prolidasi

Iperimmunizzazione anti-HLA

ORPHA2194

L'iperimmunizzazione anti-HLA è caratterizzata da un aumento degli antigeni anti-HLA che si osserva in particolare nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) sottoposti a dialisi e politrasfusi. Altri fattori responsabili di iperimmunizzazione anti-HLA sono il trapianto renale e la gravidanza. L'iperimmunizzazione anti-HLA è il fattore maggiormente responsabile della reazione acuta da rigetto al trapianto. Questo può essere limitato attraverso la somministrazione di eritropoietina (Epo) per il trattamento dell'anemia correlata all'IRC, che riduce il numero delle trasfusioni necessarie. Altre strategie, alcune delle quali sono ancora in uno stadio sperimentale, sono la somministrazione di immunoglobuline, la plasmaferesi e l'immunoassorbimento. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Iperimmunoglobulinemia D associata a febbre periodica

Vedere: Iperimmunoglobulinemia D associata a febbre ricorrente

Iperimmunoglobulinemia D associata a febbre ricorrente

ORPHA343

MIM: 251170

La sindrome che associa febbre e iperimmunoglobulinemia D (iperIgD) è caratterizzata da attacchi febbrili periodici, che si ripetono ogni 4-8 settimane, con un'intensa reazione infiammatoria, accompagnata da linfadenopatie, dolori addominali, diarrea, dolori articolari, epatosplenomegalia e segni cutanei. Il primo episodio compare di solito nell'infanzia ed è difficile da trattare. A differenza della febbre mediterranea familiare, la colchicina non ha effetto preventivo sugli episodi febbrili. La sindrome è dovuta a mutazioni nel gene che codifica per l'enzima mevalonato chinasi (MVK). Il gene mappa sul cromosoma 12 (12q24) e l'eredità è autosomica recessiva. Il deficit di MVK si associa ad un difetto dello sviluppo noto come aciduria mevalonica. La diagnosi si basa su un gruppo di segni clinici, in associazione con un'elevata concentrazione sierica di IgD (anche se incostante e poco specifica) e può essere attualmente confermata da una bassa attività patologica di mevalonato chinasi. Recentemente è stata impiegata con successo la terapia con simvastatina e con gli inibitori del TNF per gli attacchi infiammatori della sindrome iperimmunoglobulinemia D associata a febbre periodica. *Autore: Dott. G. Grateau (febbraio 2005)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare delle febbri periodiche (HIDS, TRAPS; geni MVK e TNFRSF1A)**

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. *CECCHERINI Isabella, Pr. RAVAZZOLO Roberto*

Diagnosi molecolare delle sindromi autoinfiammatorie (geni MEFV, MVK e TNFRSF1A)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, PARMA
Dr. *MARTORANA Davide, Pr. NERI Tauro Maria*

Diagnosi molecolare delle febbri periodiche

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. *GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella*

Diagnosi molecolare dell'iperimmunoglobulinemia D associata a febbre ricorrente (gene MVK)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. *HLADNIK Uros*

Associazioni

AIFP - Associazione Italiana Febbri Periodiche
APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Iperlassità cutanea da deficit del fattore della coagulazione vitamina K - dipendente

ORPHA91135

MIM: 610842

Questa sindrome è caratterizzata da iperlassità cutanea diffusa. È stata descritta in 6 pazienti. Il fenotipo è legato al deficit dei fattori di coagulazione dipendenti dalla vitamina K e la sindrome è stata associata alle mutazioni del gene GGX. Questo gene codifica per la gamma-glutamyl carbossilasi, un'enzima già implicato nei deficit congeniti dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K. Questa sindrome deve essere distinta dallo pseudoxantoma elastico e dalla cutis laxa (si vedano questi termini) nei quali il ripiegamento eccessivo della cute è limitato ad alcune zone. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Iperlipoproteinemia, tipo 3

ORPHA412

MIM: 107741

L'organismo può fabbricare da solo i lipidi, quando il loro apporto mediante l'alimentazione non è sufficiente. Nel fegato avviene la sintesi dei trigliceridi e del colesterolo, che sono impacchettati nelle lipoproteine VLDL, che vengono immesse nel circolo sanguigno. Le VLDL possono rilasciare il loro contenuto di trigliceridi grazie alla LPL (si veda l'iperlipoproteinemia tipo 1), diventando particelle più piccole chiamate residui (*remnants*). Queste lipoproteine residue, meno voluminose, possono essere riconosciute a livello delle cellule dall'interazione dell'apolipoproteina E (ApoE) con i recettori cellulari (meccanismo chiave-serratura). Le lipoproteine rilasciano quindi nelle cellule il contenuto di colesterolo. Quando l'ApoE è deficitaria, le particelle residue si accumulano nel plasma e nella parete delle arterie, favorendo lo sviluppo di lesioni aterosclerotiche che sono causa di incidenti cardiovascolari (infarto del miocardio, accidenti vascolari cerebrali) a partire dai 40 anni. La malattia è riconoscibile attraverso alcuni sintomi clinici e biologici e la diagnosi genetica consente di identificarne con certezza la causa. Il trattamento si basa su un regime dietetico adattato e sull'assunzione di farmaci ipolipemici, che mirano a ritardare la progressione delle lesioni aterosclerotiche e a prevenire le complicazioni cardiovascolari. *Autore: Dott. P. Benlian (settembre 2002)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'iperlipoproteinemia tipo 3**

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA
Dr. *MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare*

Diagnosi molecolare dell'iperlipoproteinemia tipo 3 (gene APOE)

Laboratorio Research and Innovation S.p.A., PADOVA
Dr. *LEON Alberta*

Diagnosi molecolare dell'iperlipoproteinemia tipo 3

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. *FIORENTINO Francesco*

Iperlisinemia

ORPHA2203

MIM: 238700

L'iperlisinemia è una malattia del metabolismo della lisina, caratterizzata da livelli elevati di lisina nel liquido cerebrospinale e nel sangue. Si accompagna a saccaropinuria di grado variabile. La prevalenza non è nota. La malattia è stata descritta in soggetti affetti da disturbi neurologici e ritardo mentale. Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato che alcune persone asintomatiche erano affette da marcata iperlisinemia; pertanto, questa condizione non si associa a uno specifico fenotipo clinico. Una madre affetta da iperlisinemia ha partorito un neonato sano. L'iperlisinemia è trasmessa come carattere autosomico recessivo. È causata dal deficit dell'enzima bifunzionale alfa-aminoacido semialdeide sintasi, codificato dal gene AASS (mappato in 7q31.3). Quest'enzima ha sia un'attività lisina-chetoglutarato reductasica (LKR), sia un'attività saccaropina deidrogenasica (SDH) e catalizza le prime due fasi della degradazione della lisina. Nell'iperlisinemia, entrambe le funzioni enzimatiche dell'alfa-aminoacido semialdeide sintasi sono deficitarie. In alcuni casi è indicata una dieta povera in lisina. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'iperlisinemia

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dell'iperlisinemia

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'iperlisinemia

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Ipermetioninemia da deficit di S-adenosilomocisteina idrolasi

Vedere: Ritardo psicomotorio da deficit di S-adenosilomocisteina idrolasi

Iperornitinemia

ORPHA414

MIM: 258870

La causa principale dell'iperornitinemia ereditaria è il deficit di ornitina aminotransferasi mitocondriale, a trasmissione autosomica recessiva. Si tratta di un enzima mitocondriale reversibile, che consente la transaminazione dell'ornitina e dell'alfa-chetoglutarato, per formare il delta-1-pirulina-5-carbossilato. La vitamina B6 è il cofattore di questo enzima, che permette di distinguere due forme genetiche, una sensibile e l'altra resistente alla piridossina. L'esordio avviene nel periodo neonatale con coma iperammoniemico, anche se i livelli normali di ammoniemia sono ristabiliti rapidamente e definitivamente subito dopo. L'espressione clinica principale è l'atrofia convoluta della coroide e della retina, che insorge durante l'infanzia con miopia e cecità notturna, seguite

dal restringimento concentrico del campo visivo e l'aspetto molto particolare della retinopatia del fondo dell'occhio. L'elettroretinogramma si appiattisce rapidamente. I pazienti sviluppano spesso una cataratta sottocapsulare posteriore, nella seconda decade, e diventano virtualmente ciechi tra i 40 e i 55 anni. La maggior parte ha intelligenza normale, ma alcuni presentano un ritardo mentale modesto e un coinvolgimento muscolare prossimale. La diagnosi si basa sull'iperornitinemia plasmatica e urinaria, che risultano aumentati sulla cromatografia degli aminoacidi, confermata dal dosaggio enzimatico sulle colture di fibroblasti. Il trattamento consiste nell'uso di piridossina, somministrata in dosi da 500 mg a 1 g/die, per almeno 15 giorni. I pazienti sensibili normalizzano la loro ornitinemia e devono essere trattati per tutta la vita. I pazienti resistenti possono essere trattati con una dieta povera di proteine, associata o meno a supplementazione di prolina, la cui efficacia è controversa. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'iperornitinemia

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica dell'iperornitinemia

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dell'iperornitinemia

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'iperornitinemia

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'iperornitinemia

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica dell'atrofia girata della coroide e della retina (dosaggio aminoacidi plasmatici)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare dell'iperornitinemia (gene OAT)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Iperossaluria

ORPHA416

MIM: 259900

L'iperossaluria primitiva tipo 1, definita anche ossalosi 1, è trasmessa come carattere autosomico recessivo. È dovuta a un difetto in un enzima dei perossisomi epatici, la L-alanina-gliossilato aminotransferasi (AGT). Nei due terzi dei casi, il primo segno clinico si manifesta prima dei 5 anni. I pazienti sviluppano urolitiasi, che causa infezioni secondarie o ostruzioni nelle vie urinarie. L'ultimo stadio dell'insufficienza renale compare prima del quindicesimo anno di età, nella metà dei casi, e il conseguente aumento di ossalato

di calcio circolante produce depositi tissutali, che causano aritmie, ipertensione, arteriti agli arti e fratture con anchilosi dolorose. L'iperossaluria si associa a iperglicoluria. L'attività dell'AGT può essere valutata sulle biopsie epatiche. La diagnosi prenatale può essere effettuata attraverso lo studio delle mutazioni sui villi coriali, nel caso che siano state in precedenza identificate nella fratria; alternativamente è necessaria la biopsia epatica del feto. La terapia si basa sull'apporto di liquidi con piridossina fosfato (coenzima dell'AGT) e l'alcalinizzazione delle urine. Il trapianto renale, da solo, non è in grado di correggere il difetto metabolico, che ricorre dopo il trapianto. Il trattamento di elezione è il trapianto combinato di fegato e rene, soprattutto nei bambini: il trapianto deve essere eseguito prima o immediatamente dopo l'inizio della dialisi, per prevenire le complicazioni extrarenali. L'iperossaluria tipo 2 è estremamente rara ed è causata dalla mancanza di glicerato deidrogenasi. *Autore: Prof. Niaudet (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'iperossaluria

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle malattie perossisomiali (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica dell'iperossaluria

A.O. Ordine Mauriziano, TORINO
Pr. MARANGELLA Martino, Pr. PETRARULO Michele

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Iperossaluria, tipo 1

Vedere: Deficit di alanina-gliossilato aminotransferasi

Iperossaluria, tipo 2

Vedere: Deficit di D-glicerato deidrogenasi

Iperossaluria, tipo non 1-non 2

ORPHA93600

MIM: 613616

Vedere: Iperossaluria

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Iperostosi corticale deformante giovanile

Vedere: Malattia di Paget, forma giovanile

Iperostosi generalizzata striata

Vedere: Osteopatia striata - sclerosi cranica

Iperostosi vertebrale anchilosante con tilosi

ORPHA2206

MIM: 106400

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra iperostosi vertebrale anchilosante e ipercheratosi palmoplantare. È stata descritta in almeno 8 pazienti appartenenti a 4 fratrie su 2 generazioni di una famiglia greco-cipriota. Altri sei membri della famiglia presentavano solo ipercheratosi palmoplantare. Questa sindrome è probabilmente trasmessa come carattere autosomico dominante. È una condizione diversa dalla iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH), che non è una malattia rara. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Iperparatiroidismo familiare isolato

ORPHA99879

MIM: 145000

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'ipoparatiroidismo familiare primitivo e isolato (geni HRPT2 e MEN1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare dell'iperparatiroidismo familiare

Istituto Oncologico Veneto IRCCS, PADOVA
Pr. OPOCHER Giuseppe, Dr. SCHIAVI Francesca

Iperparatiroidismo familiare primitivo

ORPHA2207

MIM: 145000

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'iperparatiroidismo familiare primitivo e isolato (geni HRPT2 e MEN1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Iperparatiroidismo primitivo neonatale

ORPHA417

MIM: 239200

L'iperparatiroidismo primitivo neonatale è caratterizzato da ipercalcemia grave (>3,5 mmol/L), associata a iperparatiroidismo. La prevalenza non è nota. I sintomi clinici sono precoci (si presentano durante i primi anni di vita) e sono gravi, con difficoltà respiratorie, ipotonia, deformazioni toraciche, demineralizzazione dello scheletro e fratture multiple, disturbi che possono influire sulle immediate attese di vita del nascituro. Dal punto di vista biologico, il bambino presenta tassi molto elevati di paratormone e ipocalciuria relativa. L'iperparatiroidismo primitivo neonatale si associa in molti casi a mutazioni omozigoti inibitorie del gene RCa, localizzato in 3q13.3-q21. Questo gene codifica per il recettore sensibile al calcio (RCa), che appartiene alla sottofamiglia dei recettori transmembrana accoppiati alle proteine G. RCa riveste un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo fosfocalcico, controllando la secrezione di PTH e l'escrezione urinaria di calcio, in risposta alle variazioni della calcemia. Pertanto, questa malattia corrisponde alla forma omozigote dell'ipercalcemia ipercalcicica familiare ed è trasmessa come carattere autosomico recessivo. Tuttavia, in alcuni casi la malattia si associa ad una mutazione eterozigote de novo del gene RCa. Il controllo dell'ipercalcemia può essere ottenuto con una terapia progressiva, che comprende l'uso di bifosfonati e della dialisi, prima del ricorso alla paratiroidectomia totale. *Autore: Prof. A. Lienhardt-Roussie (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Iperparatiroidismo - sindrome da tumore della mandibola

ORPHA99880

MIM: 145001

Vedere: Iperparatiroidismo familiare primitivo

Iperpipercolatemia

Vedere: Acidemia pipercolica

Iperpiressia maligna

Vedere: Ipertermia maligna

Iperplasia congenita dei surreni

ORPHA418

MIM: 145295

L'iperplasia congenita dei surreni (ISC) riguarda un gruppo di malattie associate ad anomalie complete (forma classica) o parziali (non classica) nella biosintesi degli ormoni del surrene. La prevalenza della forma classica associata al deficit della 21-idrossilasi è stimata in circa 1/14.000. Tuttavia, le forme non classiche sono comuni. La malattia è caratterizzata da un'insufficiente produzione di cortisolo o di aldosterone (forma classica con perdite di sali), associata a una iperproduzione di androgeni surrenali. Nella forma classica, lo scompenso metabolico (disidratazione con iponatremia, iperkaliemia e acidosi associate a deficit di mineralcorticoidi e ipoglicemia associata a deficit di glucocorticoidi) può costituire un rischio per la vita, a partire dal periodo neonatale. Alla nascita possono essere osservate anomalie dei genitali nelle femmine affette. L'iperandrogenismo cronico può causare un'accelerazione della crescita durante l'infanzia, ma l'avanzamento dell'età ossea può evitare in una statura finale adulta ridotta. Gli adulti tendono ad avere sovrappeso e possono essere presenti difetti metabolici, anomalie ossee e problemi di fertilità. Le forme non classiche hanno un esordio tardivo nel periodo peri- o postpuberale e si manifestano con segni di iperandrogenismo (acne, irsutismo, problemi mestruali e infertilità). L'ISC è trasmessa come carattere autosomico recessivo. La forma più comune (95% dei casi) è causata dal deficit di 21-idrossilasi. Altre cause di ISC sono il deficit di 11-idrossilasi, 3-beta-idrossisteroide deidrogenasi, 17-alfa-idrossilasi. Lo screening neonatale per il deficit della 21-idrossilasi (forma classica) è stato adottato in molti Paesi e si basa sulla misurazione dei livelli di 17-idrossiprogesterone. L'identificazione di un caso deve portare a indagare tutti i soggetti della famiglia e i consanguinei. La diagnosi prenatale è possibile con l'analisi molecolare del DNA fetale e permette di avviare la terapia per prevenire la virilizzazione nelle femmine affette. La terapia ormonale sostitutiva (gluco- e mineralcorticoidi per la forma classica con perdita di sali, e glucocorticoidi per le forme semplici virilizanti) va attuata per tutta la vita e richiede un attento follow-up (prima pediatrico, poi per l'adulto) e migliora la prognosi dei pazienti, in quanto previene le complicazioni associate all'iperandrogenismo cronico, permettendo di mantenere una normale fertilità. Le anomalie dei genitali nelle femmine possono richiedere interventi chirurgici. *Autore: Prof. J. Léger (luglio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'iperplasia congenita dei surreni (gene CYP21)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Diagnosi molecolare della sindrome adrenogenitale dovuta a deficit di 21-idrossilasi

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO

Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi biochimica dell'iperplasia congenita dei surreni Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi molecolare del deficit di 21-idrossilasi (gene CYP21)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare del deficit di 21-idrossilasi

Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", NAPOLI

Dr. FELICIELLO Antonio

Diagnosi molecolare dell'iperplasia congenita dei surreni (gene CYP21A2)

CEINGE - Centro di Ricerca per l'Ingegneria Genetica, NAPOLI

Pr. IOLASCON Achille

Diagnosi molecolare del deficit di 21-idrossilasi (gene CYP21A2)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare del deficit di 21-idrossilasi

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare dell'iperplasia congenita dei surreni (gene CYP21B)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare del deficit di 21-idrossilasi (gene CYP21)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Pr. MENEGATTI Elisa, Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Diagnosi molecolare del deficit di 21-idrossilasi (gene CYP21)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Associazioni

CAH - Associazione Romana Familiari Sindrome Adreno Genitale - ONLUS

ISC - Associazione Famiglie Iperplasia Surrenale Congenita Lombardia - ONLUS

Iperplasia emifacciale - strabismo

Vedere: Sindrome di Bence

Iperplasia ganglionaria angiofollicolare

Vedere: Malattia di Castleman

Iperplasia linfatica angiofollicolare

Vedere: Malattia di Castleman

Iperplasia multighiandolare

ORPHA99878

MIM: 600166

Vedere: Iperparatiroidismo familiare primitivo

Iperplasia surrenalica congenita da deficit di citocromo P450 ossidoreduttasi (PDR)

ORPHA95699

MIM: 613571

Vedere: Iperplasia congenita dei surreni

Iperprolinemia, tipo 1

ORPHA419

MIM: 239500

L'iperprolinemia tipo 1 è un'anomalia congenita del metabolismo della prolina caratterizzata da livelli elevati di prolina nel

plasma e nell'urina. La prevalenza non è nota. La malattia viene di solito considerata benigna, ma può associarsi ad anomalie renali, crisi epilettiche e altri segni neurologici, ad esempio alcune forme di schizofrenia. È trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta a mutazioni nel gene della prolina deidrogenasi o della prolina ossidasi (PRODH o POX, cromosoma 22q11.2). *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'iperprolinemia, tipo 1 e 2

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica dell'iperprolinemie

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dell'iperprolinemia, tipo 1 e 2

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'iperprolinemia

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'iperprolinemia, tipo 1 e 2 (dosaggio aminoacidi plasmatici e urinari)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Iperprolinemia, tipo 2

ORPHA79101

MIM: 239510

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'iperprolinemia, tipo 1 e 2

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica dell'iperprolinemia, tipo 1 e 2

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'iperprolinemia, tipo 1 e 2 (dosaggio aminoacidi plasmatici e urinari)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Iperkplexia

Vedere: Iperkplexia ereditaria

Iperkplexia ereditaria

ORPHA3197

MIM: 149400

Laboratori

Diagnosi molecolare della iperekplexia ereditaria (gene GLRA1)

CNR, MANGONE (CS)
Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'iperkplexia (gene GLRA1)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Ipersomnia idiopatica

ORPHA33208

L'ipersomnia idiopatica è un disturbo del sonno classificato in due forme: ipersomnia idiopatica con aumento della durata del sonno e ipersomnia idiopatica senza aumento della durata del sonno. La prevalenza non è nota, anche se è stata stimata, per la prima forma, tra 1/10.000 e 1/25.000 e, in una seconda, tra 1/11.000 e 1/100.000. Entrambe le malattie esordiscono prima dei 25 anni e interessano i due sessi in ugual misura. L'ipersomnia idiopatica con aumento della durata del sonno è caratterizzata da sonno notturno protratto (oltre 10 ore) di buona qualità, eccessiva sonnolenza diurna più o meno costante, con episodi di sonno protratto, non riposante, e difficoltà a svegliarsi, con ineria o ubriachezza da sonno. L'ipersomnia idiopatica senza aumento della durata del sonno è caratterizzata da sonnolenza diurna eccessiva isolata, che si protrae per oltre 3 mesi, con sonnellini diurni involontari più o meno riposanti. Il sonno notturno è normale o leggermente protratto, ma dura meno di 10 ore e la qualità del risveglio è spesso normale. L'ipersomnia idiopatica non si associa mai a cataplessia. L'eziologia non è nota. La malattia non è legata a nessun particolare marcatore HLA o alla diminuzione dei livelli di orexina/ipocretina. La diagnosi è complicata e deve escludere tutte le altre cause di sonnolenza ed essere in grado di riconoscere l'eccesso di sonno. La diagnosi finale si basa sulla polisomnografia con test ripetuti di latenza del sonno (MSLT). Questi test rivelano una buona qualità del sonno e una latenza media del sonno inferiore a 8 minuti, con al massimo un episodio di sonno paradossale. In caso di ipersomnia idiopatica con aumento della durata del sonno, dopo il MSLT, può essere effettuata una registrazione di 24-36 ore, che mostra un sonno notturno superiore a 10 ore, con un breve sonno diurno superiore a un'ora. Gli esami clinici (che comprendono più o meno un diario del sonno o actimetria) escludono la sindrome da carenza di sonno cronica. Le registrazioni del sonno escludono la narcolessia, i disturbi del ritmo e il sonno notturno frammentato da eventi respiratori o motori. L'esame psicologico esclude l'origine neurologica dell'ipersomnia. I test neuroradiologici effettuati di rado hanno escluso lesioni cerebrali. Il trattamento si basa sui farmaci stimolanti come il modafinil, che rappresenta il trattamento di prima scelta, con il miglior rapporto rischio/beneficio. Altri farmaci stimolanti sono il metilfenidato e le amfetamine. Anche se efficaci per la sonnolenza diurna, questi farmaci hanno poco effetto sull'ubriachezza da sonno osservata nell'ipersomnia idiopatica con aumento della durata del sonno. La malattia ha un impatto sociale e professionale negativo. La sua evoluzione è spesso stabile e sono stati descritti alcuni miglioramenti spontanei. *Autori: Prof. Y. Dauvilliers e Dott. M.F. Vecchierini (ottobre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Iperensione arteriosa polmonare primitiva

ORPHA422

MIM: 178600

L'iperensione arteriosa polmonare primitiva (PAH) è una malattia rara, caratterizzata da un'elevata resistenza delle arterie polmonari, che porta allo scompenso del cuore destro. La PAH può essere sporadica (PAH idiopatica o ipertensione polmonare primaria), familiare (causata da mutazioni germinali di BMPR2, un membro della famiglia dei recettori di TGF-beta di tipo II), o associata ad altre condizioni, comprese le malattie del connettivo, le cardiopatie congenite, l'infezione da HIV, l'iperensione portale, l'esposizione ad anoressizzanti. La prevalenza della PAH è 15 per milione in Francia. La mancanza di sintomi specifici (soprattutto dispnea) probabilmente causa una sottostima diagnostica di questa condizione. Il metodo elettivo per lo screening non invasivo è l'ecocardiogramma. È

necessario misurare i parametri emodinamici durante il cateterismo del cuore destro, per stabilire la diagnosi (pressione media dell'arteria polmonare >25 mmHg; pressione di incuneamento dell'arteria polmonare <12 mmHg). Deve essere eseguito il test della vasodilatazione acuta polmonare con ossido nitrico o prostaciline, durante il cateterismo del cuore destro. I recenti progressi nella gestione della PAH, che comprendono l'infusione continua intravenosa di prostaciline e di antagonisti dei recettori dell'endotelina, hanno notevolmente migliorato la prognosi dei pazienti. Alcuni nuovi trattamenti, come l'inalazione di iloprost e degli inibitori della fosfodiesterasi tipo 5, necessitano ulteriori valutazioni. Il trapianto polmonare rimane l'ultima opzione per i pazienti che peggiorano nonostante il trattamento medico. *Autori: Prof. M. Humbert e Prof. G. Simonneau (novembre 2004)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipertermia polmonare tromboembolica cronica

ORPHA70591

MIM: 612862

L'ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH) è caratterizzata da fenomeni tromboembolici persistenti che si presentano sotto forma di tessuto organizzato che ostruisce le arterie polmonari. Di conseguenza, aumenta la resistenza vascolare polmonare (RPV), che causa ipertensione polmonare (IP) e insufficienza cardiaca destra progressiva. La prevalenza esatta non è nota, ma la CTEPH è una malattia rara e recenti studi hanno suggerito che sia sottodiagnosticata. I pazienti presentano di solito dispnea progressiva da sforzo con o senza segni di disfunzione cardiaca destra, che si manifesta con affaticamento, palpitazioni, sincope o edema. È comune un intervallo tra il primo evento (embolismo acuto) e lo sviluppo dei segni clinici, che può durare da pochi mesi a diversi anni. Tuttavia, fino al 60% dei pazienti non presenta nell'anamnesi un'embolia polmonare acuta. Si ritiene che la fisiopatologia di CTEPH si associ a una limitazione del flusso delle arterie polmonari, inizialmente legata a un'occlusione vascolare secondaria a tromboembolia e successivamente al rimodellamento progressivo dei vasi non ostruiti. Le cause che scatenano la malattia non sono note. La diagnosi viene sospettata in base al riscontro di difetti segmentali da perfusione (mismatch) e alla scintigrafia basata sulla perfusione-ventilazione. Quando viene sospettata la CTEPH, è necessario utilizzare l'angiografia polmonare e la TAC ad alta risoluzione per confermare la diagnosi e valutare la possibilità di intervenire chirurgicamente. L'angiografia polmonare si effettua sempre in associazione con il cateterismo cardiaco destro, che è necessario per confermare la diagnosi di IP e per determinare la gravità del difetto emodinamico. Se esiste una correlazione certa tra la RPV e l'ostruzione anatomica (valutata mediante l'angiografia polmonare), deve essere proposta l'endarterectomia polmonare (PEA). Infatti, la PEA rappresenta il trattamento di prima scelta, quando ciò è possibile, in quanto può riportare la funzione cardiorespiratoria a uno stato di quasi normalità. In altri casi, si può ricorrere al trattamento vasodilatatorio e antiproliferativo e al trapianto polmonare o cuore-polmone. Tuttavia, sono necessarie altre sperimentazioni randomizzate per valutare l'efficacia delle terapie mediche per alcune categorie di pazienti, in particolare: 1) quelli che presentano una CTEPH inoperabile causata da lesioni distali; 2) quelli che, prima di sottoporsi alla PEA (terapia ponte), sono considerati "ad alto rischio" a causa di un'emodinamica estremamente anomala; 3) quelli che continuano a presentare ipertensione polmonare persistente dopo l'intervento chirurgico. Infatti, diversi farmaci, come il bosentan, il sildenafil, l'iloprost, il treprostiniil, l'epoprostenol sono stati utilizzati per il trattamento della CTEPH, ma nessuno di essi è stato approvato per il trattamento della malattia. *Autori: Dott. X. Jais e Prof. G. Simonneau (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipertermia portale da blocco sottopatico

Vedere: Trombosi portale

Ipertermia sensibile ai glucocorticoidi

Vedere: Iperaldosteronismo familiare, tipo 1

Ipertermia sensibile al desametasone

Vedere: Iperaldosteronismo familiare, tipo 1

Ipertermia da anestesia

Vedere: Ipertermia maligna

Ipertermia maligna

ORPHA423

MIM: 145600

L'ipertermia maligna (IM) è una malattia farmacogenetica dei muscoli scheletrici, che è caratterizzata da una risposta ipermetabolica a potenti gas anestetici volatili come l'alotano, il sevoflurano, il desflurano e la succinilcolina, un rilassante muscolare depolarizzante. Di rado nell'uomo si manifesta dopo stress fisici secondari ad un eccessivo esercizio oppure al calore. Nell'IM l'incidenza delle reazioni varia tra 1/5.000 a 1/50.000 e 1/100.000 anestesie. Tuttavia, la prevalenza delle anomalie genetiche può interessare 1/3.000 individui. L'IM colpisce gli uomini, alcune razze di maiali, i cani, i cavalli e probabilmente anche altri animali. Il più precoce segno diagnostico specifico è l'aumento del diossido di carbonio espirato. I segni tipici della IM comprendono l'ipertermia marcata, la tachicardia, la tachipnea, l'aumento della produzione di diossido di carbonio, l'aumento del consumo di ossigeno, l'acidosi, la rigidità muscolare e la rhabdomiolisi; tutti questi segni sono collegati a una risposta ipermetabolica. Nella specie umana, questa sindrome viene ereditata come carattere autosomico dominante. Le modificazioni fisiopatologiche della IM sono dovute a un aumento non controllato del calcio mioplasmatico, che innesca processi biochimici legati all'attivazione muscolare. A seguito della deplezione di ATP viene compromessa l'integrità della membrana muscolare, che produce iperkaliemia e rhabdomiolisi. In molti casi, la sindrome è dovuta a un difetto del recettore della rianodina. Sono state identificate oltre 90 mutazioni nel gene RYR-1 (localizzato sul cromosoma 19q13.1) e almeno 25 sono responsabili della IM. Gli esami diagnostici si basano sulla rilevazione in vitro della contrazione dei muscoli sulle biopsie in risposta all'alotano, alla caffeina e ad altre sostanze. L'identificazione delle mutazioni genetiche ha permesso l'introduzione, limitata finora, di test genetici che individuano la suscettibilità alla IM. In considerazione dell'aumento della sensibilità dei test genetici, la genetica molecolare sarà di grande aiuto nell'individuare le mutazioni a rischio. Il sodio dantrolene è un antagonista specifico delle alterazioni fisiopatologiche nella IM e dovrebbe essere somministrato al momento dell'anestesia. La sindrome è probabilmente fatale se non trattata, ma grazie ai grandi progressi nella comprensione dei sintomi clinici e nella fisiopatologia della sindrome, la mortalità della IM è scesa dall'80% di trenta anni fa al 5% di oggi. *Autori: Dott. H. Rosenberg, Dott. M. Davis, Dott. D. James, Dott. N. Pollock e Dott. K. Stowell (aprile 2007)*. Tratto da Malignant hyperthermia. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:21.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'ipertermia maligna (gene RYR)
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO

Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato

Diagnosi molecolare di suscettibilità all'ipertermia maligna

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare di suscettibilità all'ipertermia maligna (gene RYR1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA
 Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO Vincenzo

Diagnosi molecolare di suscettibilità all'ipertermia maligna (gene RYR1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
 Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Ipertermia maligna - artrogriposi - torcicollo

ORPHA2215

MIM: 217150

Questa sindrome è caratterizzata da artrogriposi, torcicollo congenito, dismorfismi facciali, scoliosi progressiva e ipertermia maligna. È stata descritta in 2 coppie di fratelli appartenenti a 2 famiglie non consanguinee. La sindrome è probabilmente trasmessa come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Iperteroidismo familiare da mutazioni del recettore TSH

ORPHA424

MIM: 609152

L'ipertiroidismo familiare da mutazioni del recettore dell'ormone tireotropo (TSH) è un ipertiroidismo ereditario non autoimmune, che si trasmette come carattere autosomico dominante. È caratterizzato dai segni e dai sintomi dell'ipertiroidismo e dal gozzo diffuso, in assenza di un'eziologia autoimmune. La diagnosi differenziale si basa sull'assenza dei segni clinici caratteristici dell'ipertiroidismo autoimmune, come l'esoftalmo, il mixedema, gli anticorpi rivolti contro il recettore TSH e l'infiltrazione di linfociti nella tiroide. La frequenza non è nota; fino ad oggi sono state descritte solo poche famiglie e alcuni casi sporadici, eterozigoti per una mutazione di TSH-R de novo, soprattutto in persone di origine caucasica. L'età d'esordio dell'ipertiroidismo è molto variabile: può essere presente nei bambini oppure svilupparsi nell'età adulta. Allo stesso modo, le dimensioni del gozzo sono variabili, dato che il volume della tiroide può essere normale o appena aumentato nei pazienti più giovani; tuttavia, quando è presente, il suo volume aumenta progressivamente. La presa in carico dei pazienti si basa sulla terapia ablativa (chirurgia o con radio-iodio), che è in grado di controllare la malattia, quando il paziente diventa ipertiroideo. L'assenza di una chiara correlazione tra il genotipo mutato e il quadro clinico limita il valore prognostico del test genetico nelle famiglie con ipertiroidismo ereditario non autoimmune. Le mutazioni che producono un guadagno di funzione delle cellule germinali coinvolgono prevalentemente il dominio transmembrana del gene TSH-R ed esitano in ipertiroidismo familiare non autoimmune. L'ipertiroidismo familiare gestazionale è dovuto a una mutazione del TSH-R, che conferisce ipersensibilità alla gonadotropina corionica. *Autori: Dott. D. Russo e Dott. F. Arturi (ottobre 2004)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'ipertiroidismo familiare non autoimmune (gene TSHR)**

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)
 Dr. BONOMI Marco, Dr. CORDELLA Daniela, Pr. PERSANI Luca

Diagnosi molecolare dell'ipertiroidismo dovuto a mutazioni del recettore TSH

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
 Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Iperteroidismo familiare gestazionale

ORPHA99819

MIM: 603373

Vedere: Iperteroidismo familiare da mutazioni del recettore TSH

Iperteroidismo non immune familiare

Vedere: Iperteroidismo familiare da mutazioni del recettore TSH

Ipertricosi - atrofia cutanea - ectropion - macrostomia

Vedere: Sindrome di Barber-Say

Ipertricosi cervicale anteriore isolata

ORPHA3387

MIM: 600457

L'ipertricosi cervicale anteriore isolata è una forma rara di ipertricosi localizzata, caratterizzata dalla crescita di peli in prossimità della prominente laringea durante l'infanzia. Questa anomalia, in forma isolata, è stata descritta in circa 20 soggetti. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva o dominante a penetranza variabile. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipertricosi cervicale - neuropatia periferica

ORPHA2218

MIM: 239840

L'associazione tra ipertricosi congenita della regione anteriore cervicale e la neuropatia sensoriale e motoria periferica è stata descritta in 3 persone della stessa famiglia e in un ragazzo non consanguineo. È stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipertricosi lanuginosa acquisita

ORPHA2221

L'ipertricosi lanuginosa acquisita è una patologia paraneoplastica, caratterizzata dalla comparsa improvvisa nell'adulto di peli tipo lanugo sulla cute glabra del viso, del collo, del torace e degli arti, associata allo sviluppo di un linfoma o di un tumore dell'apparato digerente, urinario, bronchiale, uterino o ovarico. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipertricosi lanuginosa congenita

ORPHA2222

MIM: 145700

L'ipertricosi lanuginosa congenita è una malattia congenita rara, a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata dalla presenza di peli tipo lanugo, di 3-5 cm di lunghezza, su tutto il corpo, ad eccezione del palmo delle mani e della pianta dei piedi. Sono noti casi sporadici. Sono presenti anomalie dei denti (ipopontia o ritardo dello sviluppo dentale). Può essere presente sordità trasmessa a causa di una crescita eccessiva di lanugo nel condotto uditivo esterno. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Ipertricosi universale

Vedere: Ipertricosi lanuginosa congenita

Ipertricosi universale congenita, tipo Ambras

Vedere: Sindrome di Ambras

Ipertriptofanemia familiare

ORPHA2224

MIM: 600627

L'ipertriptofanemia familiare è caratterizzata da deficit cognitivo associato a problemi del comportamento: sbalzi periodici dell'umore, risposte affettive smodate e anomalie del comportamento sessuale. Sono stati descritti 12 casi. La triptofanemia e la triptofanuria sembrano essere causate da anomalie congenite nel metabolismo del triptofano. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

IPEX

Vedere: Immunodisregolazione - poliendocrinopatia - enteropatia legata all'X

IPL

Vedere: Intolleranza alle proteine con lisinuria

Ipoaldosteronismo familiare

ORPHA427

MIM: 203400

L'ipoaldosteronismo familiare o deficit di aldosterone sintasi è un difetto ereditario dell'ultima tappa della biosintesi dell'aldosterone (conversione del desossicorticosterone in aldosterone). È dovuto alle mutazioni del gene CYP11B2 (aldosterone sintasi) ed esordisce di solito durante l'infanzia sotto forma di squilibrio elettrolitico che mette a rischio la vita del paziente (ritardo statura-ponderale, vomito ricorrente e disidratazione grave). Possono essere presenti dalla nascita febbre, diarrea, letargia, scarso guadagno di peso, scarsa alimentazione. Il trattamento consiste in un apporto elevato di sodio e di supplementi di mineralcorticoidi, che si sono dimostrati efficaci. I soggetti più anziani sono colpiti dalla malattia in modo meno grave o sono asintomatici. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipo betalipoproteinemia

ORPHA31154

L'ipo betalipoproteinemia (HBL) comprende un gruppo di malattie del metabolismo lipoproteico con livelli costantemente bassi (sotto il quinto percentile) di apolipoproteina B e coleste-

rolo LDL. HBL interessa circa 1/1.000 soggetti. Si conoscono due forme di HBL: l'ipo betalipoproteinemia familiare e la malattia da ritenzione dei chilomicroni (CMRD; si vedano questi termini). La forma familiare può essere grave a esordio precoce (abetalipoproteinemia/ipo betalipoproteinemia familiare omozigote; si veda questo termine) o benigna (ipo betalipoproteinemia familiare benigna; si veda questo termine). L'HBL familiare grave e la CMRD esordiscono nel periodo neonatale o durante l'infanzia. L'esordio precoce si associa spesso a ritardo della crescita, diarrea con steatorrea e malassorbimento dei lipidi. I neonati affetti da ipo betalipoproteinemia familiare grave presentano epatomegalia con steatosi, atassia spastica, retinite pigmentosa atipica, acantocitosi, bassi livelli delle vitamine liposolubili (A, E e K), citolisi significativa e persino cirrosi. L'ipo betalipoproteinemia familiare benigna è in genere asintomatica, anche se negli adulti si associa a volte a intolleranza alimentare ai lipidi, steatorrea da ingestione orale di lipidi, citolisi moderata, colelitiasi, livelli lievemente bassi delle vitamine liposolubili e acantocitosi. Di rado si osservano modesta steatosi epatica e parestesie agli arti. Le HBL sono dovute a mutazioni nelle proteine implicate nella sintesi, nella secrezione e nel catabolismo delle lipoproteine contenenti l'apolipoproteina B (LDL, VLDL e chilomicroni). L'abetalipoproteinemia è trasmessa come carattere recessivo ed è dovuta alle mutazioni omozigote del gene MTP (MTP; 4q24). Le altre ipo betalipoproteinemie familiari gravi a esordio precoce sono trasmesse come carattere codominante e sono dovute alle mutazioni omozigote del gene APOB (2p24-p23). L'ipo betalipoproteinemia familiare benigna, trasmessa come carattere codominante, potrebbe essere dovuta a mutazioni eterozigote del gene APOB o del gene PCSK9 (1p34.1-p32). La CMRD, trasmessa come carattere autosomico recessivo, è dovuta a mutazioni omozigote del gene SAR1B (SARA2; 5q31.1). La diagnosi di HBL familiare si basa sull'analisi dei lipidi, dopo 12 ore di digiuno, sul paziente e sui suoi familiari, per misurare i livelli sierici di LDL (<0,10 g/L nella forma grave; <0,80 g/L nella forma moderata), dei trigliceridi (<0,20 g/L nella forma grave; <0,50 g/L nella forma moderata) e dell'apolipoproteina B (<0,10 g/L nella forma grave; <0,50 g/L nella forma moderata). Possono essere valutati anche la steatorrea e le apolipoproteine B tronche dopo ingestione orale di lipidi; possono essere dosate le vitamine liposolubili (A, E, K) e ricercata l'acantocitosi (sugli strisci di sangue); deve essere eseguito l'esame neurologico completo, un'ecografia epatica e l'esame oculistico. La diagnosi di CMRD si basa sull'assenza nel siero, dopo ingestione orale di lipidi, di apolipoproteine B di origine intestinale (ApoB-48) e sul caratteristico "intestino bianco" visibile mediante endoscopia. Le diagnosi differenziali di HBL si pongono con malattie metaboliche con sovraccarico epatico associate a steatosi e/o epatomegalia, malattie atipiche del sistema nervoso centrale e periferico e cause secondarie di ipocolesterolemia (iatroge e sistemiche). La diagnosi prenatale è possibile se la mutazione patogenetica è nota nei genitori. La presa in carico delle forme moderate di HBL prevede la riduzione dell'apporto di grassi nella dieta del paziente e la somministrazione di vitamina E. La presa in carico delle forme gravi di HBL e CMRD deve essere demandata a centri specializzati. La prognosi di HBL è sfavorevole se la malattia esordisce nella prima infanzia, è molto buona invece per la forma moderata senza citolisi e steatosi. Nelle forme benigne di HBL è stata osservata una certa longevità (molti pazienti superano gli 85 anni). *Autore: Dott. P. Benlian (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipo betalipoproteinemia con delezione selettiva di ApoB-48

Vedere: Malattia da ritenzione dei chilomicroni

Ipbetalipoproteinemia familiare

ORPHA426

L'ipobetalipoproteinemia familiare è una forma familiare di ipobetalipoproteinemia (si veda questo termine), caratterizzata da livelli costantemente bassi (inferiori al quinto percentile) di apolipoproteina B e colesterolo LDL. Interessa 1/1.000 soggetti e pertanto non è rara in Europa. L'ipobetalipoproteinemia familiare può essere grave, a esordio precoce (abetalipoproteinemia/ipobetalipoproteinemia familiare omozigote; si veda questo termine) o benigna (ipobetalipoproteinemia familiare benigna; si veda questo termine). L'ipobetalipoproteinemia familiare grave a esordio precoce si manifesta nel periodo neonatale o durante l'infanzia. Si associa spesso a ritardo della crescita, diarrea con steatorrea e malassorbimento dei grassi. Possono essere presenti atassia spastica, retinite pigmentosa atipica, acantocitosi, livelli bassi delle vitamine liposolubili (A, E, K), citolisi significativa e persino cirrosi. L'ipobetalipoproteinemia familiare benigna è in genere asintomatica, anche se negli adulti, a volte, si associa a intolleranza alimentare ai grassi, steatorrea dopo ingestione orale di grassi, citolisi moderata, colestiasi, bassi livelli di vitamine liposolubili e acantocitosi. Sono state osservate a volte steatosi epatica moderata e parestesie agli arti. L'abetalipoproteinemia è trasmessa come carattere recessivo ed è dovuta alle mutazioni omozigoti del gene MTTP (MTP; 4q24). Le altre ipobetalipoproteinemie familiari gravi a esordio precoce sono ereditate come carattere codominante e sono dovute alle mutazioni omozigoti del gene APOB (2p24-p23). L'ipobetalipoproteinemia familiare benigna, trasmessa anche come carattere codominante, è dovuta alle mutazioni eterozigoti del gene APOB o del gene PCSK9 (1p34.1-p32). La diagnosi di ipobetalipoproteinemia familiare si basa sull'analisi dei grassi, dopo 12 ore di digiuno, sul paziente e sui suoi familiari, per misurare i livelli sierici di LDL (<0,10 g/L nella forma grave; <0,80 g/L nella forma moderata), dei trigliceridi (<0,20 g/L nella forma grave; <0,50 g/L nella forma moderata), e delle apolipoproteine B (<0,10 g/L nella forma grave; <0,50 g/L nella forma moderata). Possono essere valutati anche la steatorrea e le apolipoproteine B tronche dopo ingestione orale di lipidi; possono essere dosate le vitamine liposolubili (A, E, K) e ricercata l'acantocitosi (sugli strisci di sangue); devono essere eseguiti l'esame neurologico completo, un'ecografia epatica e l'esame oculistico. La diagnosi viene confermata con l'identificazione delle mutazioni dei geni MTTP, APOB o PCSK9. La diagnosi differenziale della ipobetalipoproteinemia familiare grave a esordio precoce si pone con le malattie metaboliche con sovraccarico epatico associate a steatosi e/o epatomegalia, le malattie atipiche del sistema nervoso centrale e periferico e le cause secondarie di ipocolesterolemia (iatrogene o sistemiche). La diagnosi prenatale è possibile se le mutazioni patogenetiche sono note nei genitori. La presa in carico della forma moderata prevede una riduzione dell'apporto di grassi nella dieta del paziente e la somministrazione della vitamina E. La presa in carico della forma grave compete a centri specializzati. La prognosi dell'ipobetalipoproteinemia familiare è sfavorevole, quando la malattia esordisce nella prima infanzia, mentre è buona per la forma moderata senza citolisi e steatosi. È stata osservata una certa longevità nelle persone affette dalle forme benigne (molti pazienti superano gli 85 anni). *Autore: Dott. P. Benlian (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipbetalipoproteinemia familiare benigna

ORPHA181434

MIM: 605019

L'ipobetalipoproteinemia familiare benigna è la forma benigna dell'ipobetalipoproteinemia familiare (si veda questo termine), caratterizzata da livelli costantemente bassi (inferiori al quinto percentile) delle apolipoproteine B e del colesterolo LDL. La prevalenza dell'ipobetalipoproteinemia familiare è stimata in

1/1.000. La forma benigna è la più frequente. L'ipobetalipoproteinemia familiare benigna è in genere asintomatica, anche se negli adulti si associa a volte a intolleranza alimentare ai grassi, steatorrea dopo ingestione orale di lipidi, citolisi moderata, colestiasi, livelli leggermente bassi delle vitamine liposolubili e acantocitosi. È stata descritta a volte modesta steatosi epatica e parestesia agli arti. L'ipobetalipoproteinemia familiare benigna è trasmessa come carattere codominante ed è dovuta alle mutazioni eterozigoti del gene APOB (2p24-p23) o del gene PCSK9 (1p34.1-p32). La diagnosi si basa sull'analisi dei grassi, dopo 12 ore di digiuno, sul paziente e sui suoi familiari, per misurare i livelli sierici di LCD (<0,80 g/L), dei trigliceridi (<0,50 g/L) e delle apolipoproteine B (<0,50 g/L). Possono essere valutati anche la steatorrea e le apolipoproteine B tronche dopo ingestione orale di lipidi; possono essere dosate le vitamine liposolubili (A, E, K) e ricercata l'acantocitosi (sugli strisci di sangue); deve essere eseguito l'esame neurologico completo, un'ecografia epatica e l'esame oculistico. La diagnosi è confermata dall'identificazione delle mutazioni del gene APOB o del gene PCSK9. Le diagnosi differenziali si pongono con le malattie metaboliche da sovraccarico epatico associate a steatosi e/o epatomegalia e le cause secondarie di ipocolesterolemia (iatrogene o sistemiche). La presa in carico prevede la riduzione dell'apporto di grassi con la dieta e l'integrazione della vitamina E. La prognosi di solito è molto buona. È stata osservata una certa longevità dei pazienti (la maggior parte supera gli 85 anni). *Autore: Dott. P. Benlian (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipbetalipoproteinemia familiare omozigote

Vedere: Abetalipoproteinemia

Ipcalcemia autosomica dominante

ORPHA428

MIM: 146200

L'ipocalcemia autosomica dominante (ADH) è una malattia del metabolismo fosfocalcico caratterizzata da ipocalcemia di gravità variabile, associata a un'alterazione dei livelli del paratormone (PTH) e ipercalcemia. La prevalenza non è nota, ma è verosimile che la malattia sia sottostimata, perché l'ipocalcemia può essere asintomatica. Il quadro clinico e l'età d'esordio variano considerevolmente (in base al grado di ipocalcemia). L'ADH comprende sia pazienti asintomatici (per i quali la diagnosi è casuale), sia pazienti paucisintomatici (con crampi, astenia, parestesie ecc.), sia pazienti con sintomi debilitanti (con convulsioni ricorrenti spesso difficilmente controllabili). Oltre all'ipocalcemia, possono essere presenti anche ipercalcemia e "ipercalcemia relativa" (una calcemia che rientra nei valori normali, ma che è considerata elevata, in presenza di ipocalcemia). Sono comuni anche l'iperfosfatemia, l'ipomagnesemia e l'ipermagnesemia. In alcuni casi è stata riscontrata nefrocalcinosi, con alterazione secondaria della funzione renale, mentre in altri casi l'ADH si associa alle caratteristiche tipiche della sindrome di Bartter (BS; si veda questo termine). Le concentrazioni sieriche di PTH sono normali o basse, mentre dovrebbero essere elevate in rapporto all'ipocalcemia. Oltre all'alterata regolazione del PTH, possono incidere sulla malattia fattori ambientali (ad esempio l'apporto alimentare, i livelli di vitamina D), che spiegano perché un'ipocalcemia inizialmente ben tollerata diventi sintomatica in un certo momento della vita. L'ipocalcemia autosomica dominante è causata da mutazioni attivanti del gene RCa (3q21.1), che codifica per il recettore sensibile al calcio (CaSR). L'associazione dell'ADH con la sindrome di Bartter (nota come genotipo BS V) è causata da mutazioni specifiche e fortemente attivanti del gene del CaSR (L125P, C131W e A843E). CaSR riveste un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo fosfocalcico, controllando la secrezione di PTH e l'escrezione urinaria del calcio, in risposta alle variazioni

della calcemia. Il miglioramento della funzione del CaSR aumenta la sensibilità delle cellule paratiroidi e renali ai livelli di calcemia, che riconoscono allora l'ipocalcemia come condizione normale. La diagnosi si effettua con l'analisi dei livelli del calcio nel siero e nelle urine e del PTH, insieme all'analisi molecolare e alla dimostrazione della mutazione attivante del CaSR. La diagnosi differenziale si pone con altre condizioni come l'ipoparatiroidismo, la sindrome di Bartter nei pazienti con perdita di sali attraverso i reni (si vedano questi termini). Si consigliano la consulenza genetica e la diagnosi prenatale, ma è importante informare il paziente dell'ampia variabilità del fenotipo clinico. Deve essere considerata con attenzione ogni terapia in grado di normalizzare la calcemia, dato che ogni aumento della calcemia (anche entro i limiti normali) può essere percepito dalle cellule renali come un'ipercalcemia e può causare un aumento delle escrezioni urinarie di calcio, con il rischio di nefrocalcolosi fino all'insufficienza renale. Di conseguenza, i pazienti asintomatici di solito non devono essere trattati. I trattamenti mirano ad ottenere un bilanciamento tra i segni clinici dell'ipocalcemia e la necessità di mantenere livelli di calcio non elevati nelle urine e devono fare riferimento essenzialmente all'iperocalciuria, piuttosto che all'ipocalcemia. Il trattamento prevede la somministrazione di vitamina D idrossilata 1-alfa (le dosi variano tra 0,5 e 1,5 µg/die negli adulti; a volte nei bambini sono necessarie dosi più alte). È necessario monitorizzare attentamente la calciuria ed effettuare ecografie regolari dei reni. La prognosi è variabile e dipende dalla gravità dell'ipocalcemia e dalle eventuali conseguenze delle terapie inappropriate. *Autore: Prof A. Lienhardt-Roussie (ottobre 2009)*.

Vedere: Ipoparatiroidismo familiare isolato

Ipocheratosi palmoplantare circoscritta ORPHA69744

L'ipocheratosi palmoplantare circoscritta è una displasia ectodermica, caratterizzata da macchie cutanee circoscritte, eritematose e depresse. È stata descritta in 17 pazienti, ma probabilmente è sottodiagnosticata. I pazienti sono per la maggior parte donne di mezz'età o anziane. Le lesioni sono asintomatiche, si manifestano generalmente sul palmo delle mani o sulla pianta dei piedi e, di solito, sono uniche, sebbene in alcuni pazienti siano state osservate due lesioni. L'eziologia non è nota. La definizione esatta della lesione necessita dell'analisi istopatologica. Le caratteristiche più salienti consistono in una depressione dell'epidermide, con un bordo netto a "scalino", che separa la cute affetta da quella normale, una lieve riduzione dello strato cellulare granulare e un ispessimento dello strato corneo. L'assenza della laminazione cornea esclude la porocheratosi di Mibelli (si veda questo termine). Le lesioni sono asintomatiche e per questo non è strettamente necessario un trattamento; d'altra parte, l'applicazione di corticosteroidi e di retinoidi topici non porta nessun beneficio. Tuttavia, il trattamento prolungato con calcipotriolo topico ha portato alla scomparsa della lesione in un caso. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipocondrogenesi ORPHA93297

MIM: 200610

Vedere: Acondrogenesi

Ipocondroplasia ORPHA429

MIM: 146000

L'ipocondroplasia è caratterizzata da bassa statura non armonica, lieve lordosi lombare ed estensione limitata delle articolazioni del gomito. La prevalenza è stimata in circa 1/33.000. I sintomi clinici diventano di solito evidenti durante l'infanzia.

Le gambe possono essere incurvate. I dismorfismi facciali, le malformazioni ortopediche e i problemi neurologici non sono segni di ipocondroplasia. È stata osservata un'associazione con il ritardo mentale. La malattia è trasmessa come carattere autosomico dominante ed è causata dalle mutazioni nel recettore del fattore di crescita dei fibroblasti tipo 3 (FGFR3; 4p16.3). I segni radiologici tipici dell'ipocondroplasia comprendono la riduzione moderata degli spazi interpeduncolari, l'accorciamento delle ossa tubulari con allungamento distale della fibula, l'accorciamento e l'allargamento del collo del femore. L'ipocondroplasia presenta caratteristiche che ricordano l'acondroplasia (anch'essa causata da mutazioni del gene FGFR3; si veda questo termine), anche se la bassa statura e la sproporzione scheletrica sono chiaramente meno pronunciate nell'ipocondroplasia. Le due malattie possono essere differenziate in base ai segni radiologici, che sono più lievi nell'ipocondroplasia. Il trattamento è solo sintomatico. L'altezza adulta varia tra 132 e 147 cm e l'aspettativa di vita è normale. *Autore: Prof. M. Le Merrer (novembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'ipocondroplasia (gene FGFR3)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare dell'ipocondroplasia (gene FGFR3)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare dell'ipocondroplasia (gene FGFR3)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare dell'ipocondroplasia (gene FGFR3)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare dell'ipocondroplasia (gene FGFR3)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare dell'ipocondroplasia

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare dell'ipocondroplasia

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'acondroplasia e dell'ipocondroplasia

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA

Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolare dell'ipocondroplasia

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare dell'ipocondroplasia (gene FGFR3)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare dell'ipocondroplasia (gene FGFR3)

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA

Dr. CAVALLI Pietro, Dr. RIBOLI Barbara

Diagnosi molecolare dell'ipocondroplasia (gene FGFR3)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare dell'ipocondroplasia (gene FGFR3)

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)

Dr. CAPONE Lucia

Diagnosi molecolare dell'ipocondroplasia (gene FGFR3)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Ipcortisolismo acquisito

Vedere: Malattia di Addison

Ipodonzia

ORPHA2227

MIM: 106600

L'assenza congenita di uno o più denti è comune nell'uomo. L'assenza di uno o alcuni denti definitivi, l'ipodonzia, in assenza di malattie sistemiche, è il fenotipo più lieve e più frequente. I denti più spesso colpiti sono i secondi premolari e gli incisivi laterali superiori; questi denti spesso mancano anche nel fenotipo più grave, l'oligodonzia. L'assenza congenita di tutti i denti, anodonzia, in assenza di anomalie associate, è molto rara. Sia i fattori ambientali che quelli genetici possono causare il mancato sviluppo dei denti. I bambini trattati per malattie maligne durante l'età dello sviluppo dei denti presentano spesso la mancanza dei denti. La radioterapia produce effetti più gravi rispetto alla chemioterapia. Svariati geni sono stati implicati nello sviluppo dei denti in base agli studi di espressione genica e agli studi sperimentali sui topi; in teoria, ognuno di essi può causare agenesia dei denti. Studi familiari hanno dimostrato che, in forma isolata, sia l'ipodonzia che l'oligodonzia mostrano un'eredità autosomica dominante a penetranza incompleta e a espressione variabile. Sono stati ipotizzati anche modelli di eredità legata all'X e poligenici o multifattoriali. In alcune famiglie è stato dimostrato un modello autosomico recessivo. L'espressione variabile riguarda il numero e la regione dei denti mancanti; inoltre, a questa caratteristica, si associano altre anomalie dei denti. È evidente che sia l'ipodonzia che l'oligodonzia sono caratteri geneticamente eterogenei. Nelle famiglie con oligodonzia dominante sono state identificate diverse mutazioni nei geni che codificano per i fattori di trascrizione MSX1 e PAX9. *Autori: Dott. S. Arte e Prof. S. Pirinen (dicembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipodonzia - displasia ungueale

ORPHA2228

MIM: 189500

La sindrome ipodonzia - displasia ungueale è una forma di displasia ectodermica. L'incidenza è stata stimata in circa 1-2/10.000. I denti primitivi sono di solito normali, mentre manca spesso l'eruzione dei denti permanenti. Gli incisivi mandibolari, i secondi molari e i canini mascellari sono frequentemente assenti e le corone sono piccole e coniche. Può essere presente un'eversione delle labbra. Le unghie sono di solito piccole, sottili e fragili, con creste longitudinali, incavature e coilonichia. È stata osservata anche l'agenesia congenita delle unghie. Le unghie dei piedi sono di solito maggiormente interessate, rispetto a quelle delle mani. Le ghiandole sudoripare, la tolleranza al calore e i capelli sono normali, anche se alcuni pazienti presentano capelli sottili. La trasmissione è autosomica dominante. La sindrome è dovuta a una mutazione del gene MSX1 (4p16.1). La diagnosi viene posta di solito nell'infanzia, quando la persistenza dei denti da latte è evidente, anche se la sindrome rimane difficile da diagnosticare in quanto le anomalie ungueali sono lievi. La diagnosi differenziale si pone con altre forme di displasia ectodermica, in particolare quella ipodrotica (si vedano questi termini). Non è disponibile un trattamento specifico, ma si raccomanda una presa in carico odontoiatrica e la cura dell'igiene orale. La prognosi è buona. I difetti delle unghie di solito diventano meno evidenti con l'età e le unghie sembrano spesso normali nell'età adulta. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Ipofibrinogenemia familiare

ORPHA101041

MIM: 202400

Vedere: Deficit congenito di fibrinogeno

Ipofosfatasia

ORPHA436

MIM: 146300

L'ipofosfatasia è una malattia rara, caratterizzata da un difetto di mineralizzazione delle ossa e dei denti e da deficit dell'attività della fosfatasi alcalina sierica e ossea. La frequenza della malattia è stata stimata in circa 1/100.000 per quanto riguarda le forme gravi. L'espressione clinica è molto variabile e può comprendere la morte neonatale, in assenza di mineralizzazione delle ossa, oppure la perdita prematura dei denti, in assenza di sintomi scheletrici. A seconda dell'età alla diagnosi, sono state identificate sei forme cliniche: perinatale (letale), benigna perinatale, neonatale, infantile, dell'età adulta e l'odonto-ipofosfatasia. Nella forma perinatale letale, i pazienti presentano gravi anomalie della mineralizzazione in utero. Nella forma benigna prenatale, questi sintomi migliorano spontaneamente. I sintomi clinici della forma neonatale comprendono le complicazioni respiratorie, la craniosinostosi prematura, la demineralizzazione diffusa e le alterazioni rachitiche nelle metafasi. La forma infantile è caratterizzata da anomalie scheletriche, bassa statura e andatura a base allargata, mentre la forma adulta presenta contratture da stress, dolori alle cosce, condrocalcinosi e grave osteoartropatia. L'odonto-ipofosfatasia è caratterizzata dall'esfoliazione prematura dei denti primitivi ben radicati e/o da gravi carie dentali, spesso non associate ad anomalie scheletriche. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene della fosfatasi alcalina ossea/epatica/renale (ALPL), che codifica per la fosfatasi alcalina tessuto-non specifica (TNAP). La diagnosi si basa sulle analisi di laboratorio e sul sequenziamento del DNA del gene ALPL. Nell'ipofosfatasia, l'attività della fosfatasi alcalina (FA) sierica è ridotta in modo significativo, mentre sono elevate le fosfoetanolamine (FEA) nelle urine. Con il sequenziamento, sono state identificate circa il 95% delle mutazioni responsabili delle forme gravi (perinatale e neonatale) della malattia. La consulenza genetica è complicata da variabilità della trasmissione (autosomica dominante o autosomica recessiva), dall'esistenza della forma prenatale benigna e dalla penetranza incompleta del gene-malattia. L'analisi mutazionale del DNA sui villi coriali rende possibile la diagnosi prenatale dell'ipofosfatasia grave. Non esiste un trattamento curativo per l'ipofosfatasia, anche se hanno dato buoni risultati i trattamenti sintomatici con farmaci antinfiammatori non steroidei o la teriparatide. La terapia enzimatica sostitutiva sarà la cura più promettente nei prossimi anni. *Autore: Dott. E. Mornet (ottobre 2007)*. Tratto da Hypophosphatasia. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:40.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'ipofosfatasia

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi molecolare dell'ipofosfatasia (gene ALPL)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Ipofosfatemia legata all'X

ORPHA89936

MIM: 307800

Vedere: Rachitismo resistente alla vitamina D

Ipoglicemia iperinsulinemica persistente del bambino

ORPHA657

MIM: 256450

L'ipoglicemia iperinsulinemica persistente del bambino (PHHI) è la più comune causa di ipoglicemia nella prima infanzia. L'inappropriata ipersecrezione di insulina nel pancreas endocrino è responsabile della profonda ipoglicemia, che richiede trattamenti medici e/o chirurgici aggressivi, per prevenire i danni gravi e irreversibili al cervello. La prima terapia consiste nel diazoxide, ma la maggior parte dei neonati è resistente a

questo farmaco e agli altri trattamenti (per esempio l'analogo della somatostatina, l'ocreatide, la nifepidina, la dieta povera in leucina). La PHHI è una malattia geneticamente eterogenea, con due tipi di lesioni istologiche: diffuse (DiPHHI) e focali (FoPHHI), che sono clinicamente indistinguibili. La FoPHHI è caratterizzata da iperplasia focale adenomatosa degli isolotti. La DiPHHI corrisponde all'ipertrofia di tutte le cellule beta degli isolotti di Langerhans, che conduce a una anomalia funzionale della secrezione dell'insulina nel pancreas, e coinvolge diversi geni con diversi modelli ereditari. Distinguere tra le lesioni focali e quelle diffuse è un elemento chiave per il pediatra, in termini di esito della malattia, dato che l'approccio terapeutico e la consulenza genetica differiscono radicalmente nei due tipi. *Autore: Dott. P. de Lonlay (giugno 2003)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Ipoglossia/aglossia isolata congenita

ORPHA141152

MIM: 612776

L'ipoglossia e l'aglossia isolate rappresentano due termini che comprendono lo spettro relativo alla parziale o totale assenza della lingua. Queste malformazioni congenite sono state classificate come parte del gruppo delle sindromi oromandibolari-ipogenesia degli arti (OLHS). La prevalenza dell'aglossia e dell'ipoglossia non è nota ma, nelle forme isolate, queste malformazioni sembrano essere molto rare. Entrambe sono di solito osservate in associazione ad altri segni, come la palatoschisi, il situs inversus e la sordità, o come parte delle sindromi di Moebius e di Hanhart, e dell'ipoglossia-iodattilia (si vedano questi termini). Si ritiene che l'aglossia e l'ipoglossia siano dovute a un difetto dell'embriogenesi che si presenta tra la 4^a e l'8^a settimana di gravidanza. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipoglossia - ipodattilia

ORPHA989

MIM: 103300

Il primo caso di aglossia (assenza di lingua) associato a malformazioni agli arti è stato descritto nel 1932 e nel 1950 Hanhart ha descritto altri 3 casi con la stessa associazione, definendo la sindrome con il proprio nome. Da allora sono stati pubblicati molti casi simili che hanno permesso di definire meglio l'associazione, che comprende, in varie combinazioni, anomalie craniofacciali, degli arti e altre meno frequenti. Le anomalie craniofacciali comprendono la microstomia (bocca piccola), la micrognazia, l'ipoglossia, la schisi o l'attaccatura anomala della lingua, l'ipodonzia mandibolare, la palatoschisi, la paralisi dei nervi cranici, compresa la sequenza di Moebius, il naso largo, il telecanto, il difetto delle ciglia inferiori e l'asimmetria facciale. I difetti degli arti comprendono ipoplasie di grado variabile, dall'assenza delle falangi distali fino all'adattilia completa o all'amputazione parziale di un arto, con o senza sindattilia. Di solito sono interessati tutti e quattro gli arti. Difetti meno costanti sono la gastroschisi e la fusione splenogonadica. L'intelligenza e la statura sono di solito nor-

mali, ma sono stati osservati pazienti con ritardo mentale. Alcuni sintomi pongono problemi di diagnosi differenziale con la sindrome di Nager o disostosi acrofaciale. Queste sindromi differiscono per i dismorfismi facciali (nella sindrome di Nager le orecchie sono malformate e l'ipoplasia mascellare si associa a ptosi palpebrale) e per le anomalie degli arti, che sono prevalentemente preassiali nella sindrome di Nager e trasversali nell'aglossia-adattilia. Tra il 1932 e il 1991 sono stati descritti circa 30 casi di sindrome di Hanhart, pochi dei quali con ricorrenza familiare, che hanno suggerito un modello di trasmissione autosomica recessiva. Questa ipotesi genetica, già smentita nel 1973, è stata oggi sostituita con una più plausibile: le anomalie sono probabilmente secondarie a lesioni emorragiche durante lo sviluppo; il presunto difetto vascolare si manifesterebbe probabilmente nelle regioni distali, come gli arti, la lingua e, occasionalmente, il cervello. Il prelievo dei villi coriali (CVS), prima della decima settimana di amenorrea, è stato associato a questa malattia, avvalorando l'ipotesi vascolare. Le caratteristiche descritte nei casi secondari al prelievo dei villi coriali sono di solito meno gravi rispetto a quelle osservate nella sindrome di Hanhart, ma probabilmente appartengono allo stesso spettro di anomalie. Dato che è stata confermata l'associazione tra i prelievi precoci dei villi coriali e la disgenesia oromandibolare e degli arti, questi prelievi sono stati posticipati e i difetti correlati vengono oggi segnalati con minore frequenza. I pazienti possono presentare problemi di alimentazione nelle prime fasi della vita e difficoltà nel linguaggio. Può essere indicata la chirurgia ortopedica e/o plastica per correggere le anomalie degli arti. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipogonadismo - cataratta

Vedere: Sindrome di Lubinsky

Ipogonadismo ipogonadotropo - alopecia

ORPHA2230

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra ipogonadismo ipogonadotropo e alopecia frontoparietale. È stata descritta in 6 soggetti (4 maschi e 2 femmine) appartenenti a una famiglia libanese consanguinea. Oltre all'alopecia frontoparietale, anche il resto della capigliatura era rado, con agenesia dei peli pubici e ascellari. A differenza della sindrome da ipogonadismo ipogonadotropo primitivo con alopecia parziale (si veda questo termine), nelle femmine affette appartenenti alla famiglia non erano presenti agenesia o disgenesia ovarica, ipoplasia uterina e microcefalia. Nonostante la consanguineità nei genitori, la trasmissione più probabile è stata considerata quella autosomica dominante, a penetranza ridotta. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipogonadismo ipogonadotropo congenito

ORPHA174590

L'ipogonadismo ipogonadotropo congenito (CHH) è una malattia rara dello sviluppo sessuale caratterizzata da deficit delle gonadotropine (Gn) associato a bassi livelli di steroidi sessuali, dell'ormone follicolo stimolante (FSH) e luteinizzante (LH). La prevalenza esatta non è nota, anche se probabilmente è di circa 1/5.000. Il CHH può essere sospettato alla nascita nei maschi con micropene (spesso associato a criptorchidismo), nell'adolescenza, in caso di mancata pubertà, o nella vita adulta, come causa di infertilità. Il CHH è considerato isolato (IHH) quando il deficit si limita all'asse gonadico. Sono stati definiti due sottotipi di IHH: la sindrome di Kallmann (CHH con anosmia; si veda questo termine), che si associa a un difetto della migrazione embrionale dei

neuroni che sintetizzano l'ormone che rilascia le gonadotropine (GnRH), e l'IIH normosomica (nIIH), nel quale l'HH è l'unico sintomo e si associa in particolare a una alterata regolazione del segnale e della secrezione delle GnRH. Il CHH si può associare anche ad altre malattie endocrine, come il deficit degli ormoni ipofisari, della leptina, del pro-ormone convertasi-1 e all'ipoplasia dei surreni (si vedano questi termini). Il CHH fa anche parte di diverse altre condizioni, come le sindromi di Prader-Willi, Bardet-Biedl, Laurence-Moon e CHARGE (si vedano questi termini). La diagnosi si basa sulla valutazione clinica dell'ipogonadismo (mediante l'uso della scala di Tanner per i pazienti diagnosticati durante l'adolescenza) e sugli esami di laboratorio come il test da stimolo con GnRH (LHRH test) e i dosaggi di LH e FSH, utili per confermare il deficit di Gn. Gli esami di laboratorio devono essere effettuati nei primi 6 mesi di vita oppure dopo che i pazienti abbiano raggiunto l'età ossea di 13 anni. L'analisi molecolare dei geni candidati costituisce un importante strumento per la diagnosi. Inoltre, sono utili al fine di orientare la diagnosi molecolare e di determinare la causa di CHH le seguenti indagini: l'anamnesi familiare del paziente, i test per stabilire l'anosmia e la perdita dell'udito, la valutazione dei segni associati all'agenesia dentale e alle anomalie dello sviluppo delle mani e dei piedi, la RMN per identificare i difetti del solco e/o dei bulbi olfattivi e per individuare le anomalie dello sviluppo dell'ipofisi o della sindrome da interruzione del peduncolo ipofisario (si veda questo termine). Le diagnosi differenziali si pongono con le altre cause di micropene e di criptorchidismo neonatale (sindromico o isolato), l'HH transitorio (associato a ritardo costituzionale della pubertà), l'ipotiroidismo, le cause secondarie di HH (tumori o adenomi dell'ipotalamo-ipofisi, sequele indotte dalla radioterapia e dalla chirurgia ecc.). La consulenza genetica può essere proposta in base alla malattia di base (sindromica o isolata) e alla modalità di trasmissione (legata all'X, autosomica recessiva o dominante). La presa in carico dipende dall'età dei pazienti: la terapia ormonale per il trattamento del micropene durante il periodo neonatale, l'induzione della pubertà durante l'adolescenza (terapia estrogenica per le femmine e testosterone per i maschi) e della fertilità nell'età adulta. La prognosi è generalmente buona; le ripercussioni sulla fertilità dipendono dalla gravità del deficit degli ormoni sessuali e dall'età in cui inizia il trattamento. Sono stati descritti casi rari di remissione completa, anche se in questi pazienti non è stata chiarita la fisiopatologia della malattia. *Autori: Dott. C. Roze, Dott. P. Tourraine, Dott. J. Leger e Dott. N. de Roux (giugno 2009)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipogonadismo ipogonadotropo congenito senza anosmia

ORPHA432

MIM: 146110

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'ipogonadismo ipogonadotropo (gene GNRHR)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Diagnosi molecolare dell'ipogonadismo idiopatico centrale (geni FGFR1, PROK2, PROKR2, GPR54, GNRHR, FSHbeta, LHbeta, KAL-1)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)

Dr. BONOMI Marco, Dr. CORDELLA Daniela, Pr. PERSANI Luca

Diagnosi molecolare dell'ipogonadismo ipogonadotropo

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Ipogonadismo legato all'X - ginecomastia - ritardo mentale

Vedere: Sindrome di Vasquez-Hurst-Sotos

Ipogonadismo primitivo - alopecia parziale

ORPHA2232

MIM: 241090

Questa sindrome è caratterizzata da ipogonadismo ipogonadotropo primitivo e alopecia parziale. Sono stati descritti finora 7 pazienti (6 femmine e un maschio) appartenenti a 3 famiglie. Nelle femmine sono state descritte ipoplasia Mülleriana, agenesia o disgenesia ovarica, ipoplasia dei genitali interni e amenorrea primaria. Tutti i pazienti presentavano alopecia parziale del cuoio capelluto. I peli pubici e ascellari erano scarsi o assenti nelle femmine, mentre erano normali nell'unico paziente maschio. Altri segni riscontrati in alcune pazienti comprendevano la sopracciglia rade, la microcefalia, l'occipite piatto, la cifosi dorsale e il deficit cognitivo lieve. La trasmissione era autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipogonadismo - prolasso della valvola mitrale - ritardo mentale

ORPHA2233

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra ipogonadismo da insufficienza gonadica primaria, prolasso della valvola mitrale, lieve ritardo mentale e bassa statura. È stata descritta in 2 fratelli. Erano anche anomali i livelli dell'ormone della crescita (GH) e la risposta ai test di stimolazione con la gonadotropina. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipogonadismo - retinite pigmentosa

ORPHA2235

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra ipogonadismo ipogonadotropo (con amenorrea primaria e assenza dei caratteri sessuali secondari) e retinite pigmentosa (si veda questo termine). È stata descritta in 2 sorelle nate da genitori non consanguinei. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipogonadismo - ritardo mentale - anomalie scheletriche

ORPHA2234

MIM: 307500

Questa sindrome è caratterizzata da ipogonadismo ipogonadotropo, ritardo mentale, anomalie scheletriche congenite, che interessano la colonna cervicale e le prime costole, e diabete mellito. È stata descritta in 2 fratelli. La biopsia testicolare ha rivelato aplasia germinale e fibrosi completa dei tubuli seminiferi. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipomagnesemia con normocalciuria

ORPHA34527

MIM: 611718

Nel 1987 è stato descritto da Geven et al. un caso di ipomagnesemia renale recessiva, distinta dall'ipomagnesemia renale

associata a ipercalciuria e nefrocalcinosi. In 2 bambini su 4, nati da un matrimonio consanguineo tra cugini di secondo grado, è stata diagnosticata ipomagnesemia, nel primo anno di vita. A differenza di altre malattie da perdita di magnesio, non sono state osservate alterazioni nell'escrezione del calcio, né nella sua concentrazione sierica. In uno dei due pazienti è stato studiato l'assorbimento intestinale del magnesio, con il suo isotopo 28. La ritenzione totale e il riassorbimento del magnesio intestinale sono risultati elevati. Nonostante l'ipomagnesemia, l'escrezione urinaria del magnesio era normale, dato che l'escrezione urinaria nel rene funzionante deve essere bassa. Per questo, la malattia assomiglia all'ipomagnesemia renale dominante. Si tratta dell'unica ipomagnesemia familiare descritta in letteratura, non associata a disturbi dell'omeostasi del calcio. *Autori: Dott. I.C. Meij e Dott. N. Knoers (maggio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'ipomagnesemia primitiva

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Ipomagnesemia da malassorbimento selettivo

ORPHA30924

MIM: 602014

L'ipomagnesemia primitiva dell'intestino associata a ipocalcemia secondaria (HSH) o tetania ipomagnesemica è caratterizzata da livelli sierici di Mg^{2+} molto bassi e dall'escrezione renale normale di Mg^{2+} , associata a ipocalcemia. Si tratta di un disturbo grave che, se non viene trattato, è letale. Si ritiene che la causa di questo disturbo consista in un difetto nell'assorbimento intestinale di Mg^{2+} . La malattia esordisce generalmente nel neonato e i pazienti presentano irrequietezza, tremore, tetania ed evidenti crisi epilettiche. Walder et al. (1997) hanno identificato una regione di concatenazione sul cromosoma 9q in famiglie beduine consanguinee, affette da HSH. Inoltre, in un paziente, hanno identificato una traslocazione t(X;9q) e hanno quindi identificato il locus per l'ipomagnesemia associata a ipocalcemia secondaria, HOMG, su 9q12-q22.2. Avendo a disposizione altri pazienti, hanno ristretto l'intervallo da 14 cM a meno di 1 cM. Recentemente, è stato dimostrato che le mutazioni di TRPM6, un gene che codifica per un canale ionico candidato, che appartiene alla famiglia dei recettori transitori del potenziale (TRP), causano l'HSH. *Autori: Dott. I.C. Meij e Dott. N. Knoers (maggio 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipomagnesemia ereditaria primitiva

ORPHA34526

Si conoscono diverse sindromi nelle quali il difetto principale è l'ipomagnesemia. Finora sono state descritte una forma recessiva, causata da un difetto nell'assorbimento intestinale del Mg^{2+} , e due forme recessive, oltre una forma dominante; tutte causate da un difetto nel riassorbimento renale del metallo. Per differenziare la perdita renale primitiva di Mg^{2+} dalla perdita intestinale, dovrebbe essere determinata, su un campione casuale di urine, l'escrezione urinaria di Mg^{2+} nelle 24 ore o la sua escrezione frazionata. L'escrezione giornaliera di oltre 10-30 mg di Mg^{2+} o l'escrezione frazionata di Mg^{2+} , che supera il 2% in un individuo con funzione renale normale, indica la perdita renale di Mg^{2+} . *Autori: Dott. I.C. Meij e Dott. N. Knoers (maggio 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipomagnesemia - ipercalciuria familiare

ORPHA31043

MIM: 248250

L'ipomagnesemia renale associata a ipercalciuria e nefrocalcinosi (HHN) è una malattia renale progressiva. Si osservano

spesso infezioni ricorrenti alle vie urinarie e calcoli renali; inoltre, circa un terzo-metà dei pazienti presenta anomalie agli occhi, come il nistago orizzontale, la miopia, le calcificazioni corneali e la corioretinite. La somministrazione orale a lungo termine di Mg^{2+} e i diuretici a base di tiazide non sono in grado di correggere i livelli sierici di Mg^{2+} o quelli urinari di Ca^{2+} . Per questo, il trattamento dei pazienti si basa sulla prevenzione della formazione dei calcoli. La HHN si trasmette come carattere autosomico recessivo; il gene-malattia è CLDN16, che è localizzato sul cromosoma 3q28-3q29. Il gene codifica per la CLAUDINA16, una proteina di 305 aminoacidi, che presenta omologia di sequenza e di struttura con la famiglia delle claudine, proteine giunzionali, che intervengono nelle giunzioni strette. L'espressione delle claudine è tessuto-specifica, a seconda della specie. Sono state identificate 24 claudine, che formano vie paracellulari selettive, attraverso interazioni omomeriche ed eteromeriche. *Autori: Dott. I.C. Meij e Dott. N. Knoers. (maggio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'ipomagnesemia primitiva

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Ipomagnesemia - ipocalciuria

Vedere: Ipomagnesemia isolata, autosomica dominante

Ipomagnesemia isolata, autosomica dominante

ORPHA34528

MIM: 154020

La perdita di magnesio associata a ipocalciuria è stata descritta per la prima volta da Geven et al. nel 1987. In 2 famiglie, presumibilmente non consanguinee, sono stati riscontrati livelli sierici di Mg^{2+} di 0,39 mmol/L, in assenza di altre anomalie dei livelli plasmatici degli elettroliti, compresi quelli del calcio (sia sierico che ionizzato), del sodio, del potassio, dei cloruri e dei bicarbonati. Il pH ematico, l'attività della renina e la concentrazione plasmatica dell'aldosterone erano normali. L'unica anomalia riscontrata, oltre all'ipomagnesemia, era la ridotta escrezione intestinale di calcio. Anche nei familiari dei probandi era presente un basso livello sierico di Mg^{2+} , in mancanza però dei sintomi clinici da deplezione di Mg^{2+} . I valori di ritenzione dell'isotopo 28 del Mg, somministrato per os, e gli effetti dell'infusione di Mg^{2+} sul riassorbimento renale hanno dimostrato che il difetto doveva localizzarsi nel rene. In queste due famiglie la malattia si trasmetteva con modalità autosomica dominante. Il locus della malattia è stato definito HOMG2 (ipomagnesemia 2) ed è stato mappato sul cromosoma 11q23. All'interno della regione di concatenazione si trova il gene FXYD2, che codifica per la subunità gamma dell'ATPasi sodio-potassio. La Na^+ , K^+ ATPasi fornisce l'energia per i processi di trasporto attivo nel rene ed è responsabile del mantenimento del potenziale transmembrana e del gradiente di Na^+ , che guida il riassorbimento passivo e facilita il cotrasporto del Na^+ . L'analisi di FXYD2 ha rivelato un'unica mutazione eterozigote nei pazienti delle due famiglie, che causa la sostituzione di una glicina idrofobica, altamente conservata all'interno della regione transmembrana candidata, con una arginina idrofilaica. Studi di espressione transitoria hanno dimostrato che questa sostituzione aminoacidica causa un cattivo processamento e un'alterata localizzazione della subunità gamma della Na^+ , K^+ ATPasi. *Autori: Dott. I.C. Meij e Dott. N. Knoers (maggio 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipomagnesemia renale, tipo 2

Vedere: Ipomagnesemia isolata, autosomica dominante

Ipomelanosi di Ito

ORPHA435

MIM: 300337

L'ipomelanosi di Ito (HI) è una malattia neurocutanea multi-sistemica, con lesioni cutanee ipopigmentate lungo le linee di Blaschko. La prevalenza non è nota, ma l'incidenza è stata stimata in 1-1,2/10.000. L'HI è eziologicamente eterogenea e, fatta eccezione per le anomalie della pigmentazione cutanea che, per definizione, sono obbligatorie per la diagnosi della malattia, il quadro clinico è molto variabile. Il fenotipo cutaneo è caratterizzato da particolari spirali, striature e chiazze cutanee ipopigmentate monolaterali o bilaterali, che corrispondono alle linee di Blaschko, che di solito si sviluppano prima dei 2 anni di vita. Sono stati osservati anche sintomi neurologici, scheletrici e oculari. Le anomalie del sistema nervoso centrale comprendono il ritardo psicomotorio, l'epilessia, la microcefalia, la macrocefalia e l'ipotonia. I difetti oculari comprendono lo strabismo, la cataratta, il nistagmo e la degenerazione retinica. I difetti scheletrici comprendono la bassa statura, l'asimmetria facciale e degli arti, le anomalie dei denti, il pectus carinatum o excavatum, la scoliosi e le anomalie delle dita. In rari casi sono state descritte lesioni cistiche dei reni. Sono state identificate numerose anomalie cromosomiche ed è stato suggerito che il fenotipo dell'HI sia conseguente a un mosaicismo cutaneo, genico o cromosomico, piuttosto che una malattia germinale. L'HI è di solito sporadica, anche se sono state osservate occasionalmente forme a trasmissione autosomica dominante, recessiva e legata all'X. In alcuni casi, un mosaicismo può essere evidenziato sulle colture di fibroblasti, che evidenziano popolazioni cellulari a diverso cariotipo; la distribuzione delle linee cellulari correla vagamente con le macchie ipopigmentate, ma di solito le diverse linee cellulari coesistono sia nella cute non affetta che in quella ipopigmentata. Nelle femmine con HI, deve essere considerata la possibilità di una forma legata al cromosoma X e in effetti in queste pazienti la distribuzione dell'HI riflette l'inattivazione clonale del cromosoma X normale o mutato. L'analisi ultrastrutturale della cute rivela una riduzione del numero dei melanociti, che contengono meno melanosomi. La diagnosi differenziale si pone con l'incontinentia pigmenti (sindrome di Bloch-Sulzberger), che è caratterizzata da un andamento dinamico delle numerose lesioni infiammatorie cutanee; la sclerosi tuberosa, che presenta lesioni cutanee multiple a bordi irregolari e spesso configurazione a foglia di frassino; la sindrome Pallister-Killian, che è dovuta ad un mosaicismo per la tetrasomia del cromosoma 12p (si vedano questi termini). Quando sono anche presenti macchie iperpigmentate devono essere considerate nella diagnosi differenziale anche la neurofibromatosi tipo 1 o 2 (si vedano questi termini) e la condizione omozigote per una mutazione nei geni del riparo del DNA. Le lesioni cutanee non necessitano di alcun trattamento. La presa in carico deve essere multidisciplinare con consulenze periodiche con l'oculista pediatrico, gli specialisti neurologici e ortopedici, in ragione delle anomalie associate. L'epilessia deve essere trattata con anticonvulsivanti. La prognosi dipende dalle anomalie associate. Le lesioni cutanee hanno una prognosi buona. *Autore: Dott. G. Vergine (maggio 2008)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica
AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Ipomielinizzazione - cataratta congenita ORPHA85163

MIM: 610532

La malattia da ipomielinizzazione - cataratta congenita è caratterizzata da cataratta alla nascita o a esordio nei primi 2 mesi di vita, ritardo dello sviluppo psicomotorio che viene diagnosticato nel primo anno di vita e deficit cognitivo moderato. La sindrome è stata descritta in 10 bambini appartenenti a famiglie non consanguinee. È stata osservata anche una progressiva debolezza dei muscoli degli arti inferiori. La degenerazione neurologica progressiva è causata dalla ridotta mielinizzazione del sistema nervoso centrale e periferico. La

sindrome viene trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni dell'iccin, una proteina della membrana nucleare di recente identificazione, codificata dal gene FAM126A (7p15.3). *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipomielinizzazione con atrofia dei gangli basali e del cervelletto

ORPHA139441

L'ipomielinizzazione con atrofia dei gangli basali e del cervelletto (H-ABC) è caratterizzata da spasticità a progressione lenta, disturbi del movimento legati al sistema extrapiramidale (distonia, coreoatetosi e rigidità), atassia cerebellare, deficit cognitivo moderato-grave, e anartria/disartria. Sono stati descritti circa 20 casi. La sindrome colpisce sia i maschi che le femmine e l'esordio si verifica nel periodo neonatale o nella prima infanzia. Tutti i casi noti erano sporadici. La modalità di trasmissione non è ancora chiara e l'eziologia non è nota. La diagnosi di H-ABC si basa sul riscontro alla RMN di una caratteristica ipomielinizzazione diffusa, ma parziale, degli emisferi cerebellari, atrofia cerebellare grave e atrofia dei gangli della base. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2008)*.

Associazioni

Associazione Europea contro le Leucodistrofie
Comitato Italiano Progetto Mieline
AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

Ipomielinizzazione - ipogonadismo ipogonadotropico - ipodonzia

ORPHA88637

MIM: 612440

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra leucodistrofia demielinizante, atassia cerebellare progressiva, ipogonadismo ipogonadotropo e ipodonzia. È stata diagnosticata in 4 pazienti non consanguinei. Questi sintomi suggeriscono una associazione tra anomalie della mielinizzazione (nel sistema nervoso centrale e periferico) e un'insufficienza endocrina ipofisaria. La trasmissione può essere autosomica recessiva o dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Associazioni

Associazione Europea contro le Leucodistrofie
Comitato Italiano Progetto Mieline
AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

Ipoparatiroidismo autoimmune - candidiasi cronica - malattia di Addison

Vedere: Poliendocrinopatia autoimmune, tipo 1

Ipoparatiroidismo - bassa statura - ritardo mentale - convulsioni

Vedere: Sindrome di Sanjad-Sakati

Ipoparatiroidismo familiare isolato

ORPHA2238

MIM: 146200

L'ipoparatiroidismo familiare isolato (FIH) caratterizza un raro gruppo eterogeneo di malattie metaboliche, accomunate da un anomalo metabolismo del calcio, secondario a un difetto di secrezione del paratormone (PTH), in assenza di altre patologie endocrine o difetti dello sviluppo. Può insorgere a tutte le età (dal periodo neonatale alla maturità), ma i primi sintomi si manifestano in genere nella prima decade di vita. I segni clinici sono soprattutto quelli dell'ipocalcemia: miopatia, debolezza muscolare, crampi, tetania, cataratta lenti-

colore, anomalie dei denti, bassa statura. La diagnosi viene posta in base al riscontro di ipocalcemia, iperfosforemia, PTH basso o assente. L'ipoparatiroidismo isolato può essere sporadico o familiare, con trasmissione autosomica dominante o recessiva. FIH può essere dovuto a una mutazione che attiva il gene del recettore sensibile al calcio (CaSR), che è la causa più comune di ipoparatiroidismo genetico e si trasmette come carattere autosomico dominante. Questa malattia rappresenta il 42% degli ipoparatiroidismi isolati. Sono state descritte 13 mutazioni in casi familiari o sporadici. In 3 famiglie sono state riportate mutazioni nel gene PTH. Questo tipo di FIH si trasmette come carattere autosomico recessivo o dominante. È stata anche descritta una famiglia con mutazione nel gene del fattore di trascrizione GCMB (omologo b mancante delle cellule gliali). Questa forma si trasmette con modalità autosomica recessiva. La presa in carico consiste nel trattamento sintomatico con supporto di calcio e vitamina D. *Autore: Dott. C. Sevin (febbraio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'ipoparatiroidismo familiare primitivo e isolato (geni HRP2 e MEN1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Ipoparatiroidismo isolato familiare da agenesia delle paratiroidi

ORPHA2239

MIM: 307700

L'ipoparatiroidismo isolato familiare da agenesia congenita delle paratiroidi (XLHPT), è una causa molto rara di ipoparatiroidismo. È stato descritto in 2 famiglie di più generazioni originarie del Missouri. I maschi affetti soffrono di ipoparatiroidismo idiopatico neonatale vero, che comporta grave ipocalcemia, con livelli non dosabili di paratormone, epilessia e sterilità. Le femmine portatrici sono normocalcemiche e asintomatiche. Il locus XLHPT è stato mappato sul cromosoma Xq26-q27, in un intervallo di 1,5 Mb, affiancato dai marcatori F9 e DXS984. L'esordio neonatale e l'agenesia delle paratiroidi riscontrata all'autopsia su uno dei pazienti suggerisce che il gene implicato nella XLHPT abbia un ruolo nello sviluppo delle paratiroidi. *Autore: Dott. C. Sevin (febbraio 2004)*.

Vedere: Ipoparatiroidismo familiare isolato

Ipoparatiroidismo isolato familiare da anomalia della secrezione di PTH

ORPHA189466

MIM: 146200

Vedere: Ipoparatiroidismo familiare isolato

Ipoparatiroidismo - malattia di Addison - candidiasi mucocutanea

Vedere: Poliendocrinopatia autoimmune, tipo 1

Ipoparatiroidismo - ritardo mentale - dismorfismi

Vedere: Sindrome di Sanjad-Sakati

Ipoparatiroidismo - sordità - malattia renale

ORPHA2237

MIM: 146255

La sindrome ipoparatiroidismo - sordità - malattia renale (HDR) è una malattia ereditaria che comporta ipoparatiroidismo, sordità neurosensoriale e una malattia renale. La prevalenza non è nota, ma la malattia è considerata molto rara, essendo state fino a oggi descritte circa due dozzine di casi. La perdita dell'udito non è di solito bilaterale e può variare

dal deficit leggero a quello profondo. I sintomi della malattia renale comprendono la sindrome nefrosica, il rene cistico, la displasia, l'ipoplasia o l'aplasia renale, le deformità pelvico-caliceali, il reflusso vescico-ureterale, l'insufficienza renale cronica, l'ematuria, la proteinuria e la cicatrizzazione renale. Nella maggior parte dei casi la malattia mappa sul cromosoma 10p (regione 10pter-p13 o 10p14-p15.1). La sindrome è causata dall'aploinsufficienza (delezione) del fattore di trascrizione GATA3 o dalle sue mutazioni. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante, nonostante nei primi studi fosse sospettata una trasmissione legata all'X o autosomica recessiva. La diagnosi si basa sui segni clinici e può essere complementata dalla misurazione dei livelli del paratormone, dall'audiogramma o dallo studio dei potenziali evocati uditivi, dagli esami di imaging renale e dalla biopsia renale. Le analisi del DNA possono dimostrare la presenza di una delezione submicroscopica sul cromosoma 10p. Le diagnosi differenziali si pongono con l'ipoparatiroidismo idiopatico familiare, la sordità neurosensoriale progressiva associata alla malattia renale, l'ipoparatiroidismo autosomico recessivo con insufficienza renale e ritardo dello sviluppo e con la sindrome da delezione 22q11 (si vedano questi termini). La presa in carico è multidisciplinare e consiste nel trattamento delle anomalie cliniche associate all'ipoparatiroidismo, alla sordità e alla malattia renale al momento della diagnosi. La prognosi dipende dalla natura e dalla gravità della malattia renale. *Autore: Dott. A.J. Barakat (settembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipperistalsi intestinale - microcolon megacistico - idronefrosi

ORPHA2241

MIM: 249210

Questa sindrome rara (MMIH) è stata descritta in meno di 25 pazienti nella letteratura mondiale e 9 articoli sull'argomento descrivono 2 fratelli affetti. I pazienti presentano l'associazione tra microcolon megacistico e ipoperistalsi intestinale. Una dilatazione della vescica urinaria può associarsi a idronefrosi e addome con aspetto a prugna secca ("prune belly"). I bambini presentano anche microcolon e dilatazione dell'intestino tenue. I gangli del plesso mioenterico sono di solito normali. Sono stati osservati pazienti di entrambi i sessi, con una prevalenza nelle femmine di 4:1. La sindrome deve essere differenziata da un quadro clinico simile e meno grave, probabilmente di tipo autosomico dominante, definito pseudo-ostruzione intestinale cronica idiopatica, nella quale è presente anche il colon megacistico. In alcuni casi sono state descritte malformazioni cardiache complesse, ad esempio raddoppiamenti multipli. La prevalenza del sesso femminile nella sindrome MMIH può essere dovuta a un errato campionamento dei maschi con diagnosi di "prune belly". Si tratta di una sequenza malformativa a basso rischio di ricorrenza, legata a un'ostruzione uretrale, comune soprattutto nei maschi. Un'altra interpretazione dell'elevato numero di femmine affette è che le forme cliniche nei maschi sono più gravi e più precocemente letali. Diversi casi di ricorrenza tra fratelli, con genitori non affetti, suggeriscono una modalità di trasmissione autosomica recessiva. La sindrome è stata descritta anche in un feto con trisomia 18, che presentava assenza di gangli nel colon e nella vescica. L'aspettativa di vita dei pazienti varia da poche ore a poche settimane. La diagnosi prenatale è possibile intorno alla 20ª settimana, con ecografia che documenta la dilatazione della vescica e dello stomaco e l'idronefrosi. In alcuni casi esitati in interruzione di gravidanza l'autopsia fetale ha mostrato vacuolizzazione e degenerazione della muscolatura liscia della parete dell'intestino e della vescica. Un modello della malattia, nei topi knockout per la subunità beta4/alfa3 del recettore nicotinico neuronale per l'acetilcolina, ha suggerito che la malattia umana sia correlata alla mutazione di uno di questi due geni, che mappano sul cromosoma 15q. Tuttavia non sono state

trovate mutazioni con perdita di funzione, ma solo un'elevata frequenza di polimorfismi. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (settembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipoptuitarismo familiare

Vedere: Deficit combinato degli ormoni ipofisari, forme genetiche

Ipoptuitarismo - microftalmia

ORPHA2244

L'ipoptuitarismo - microftalmia o sindrome di Kaplowitz-Bodurtha è una malattia molto rara, caratterizzata dall'associazione tra ipoptuitarismo e microftalmia. L'ipoptuitarismo comporta ipoglicemia neonatale, criptorchidismo, micropene e difetto di crescita a esordio precoce. L'insufficienza dell'ormone della crescita è una caratteristica costante, mentre i deficit di TSH, ACTH e gonadotropine sono occasionali. La microftalmia bilaterale o monolaterale si può associare ad altre anomalie oculari (rime palpebrali strette, microcornea, glaucoma). Possono anche manifestarsi anomalie del cervello (microcefalia, ritardo psicomotorio ed encefalomalacia). Si sospetta che la patogenesi della malattia sia correlata a un difetto di sviluppo del sistema nervoso centrale nel primo trimestre di gravidanza. *Autore: Dott. C. Sevin (febbraio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipoptuitarismo - micropene - labiopalatoschisi

ORPHA2243

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione non casuale tra ipoptuitarismo e labiopalatoschisi mediana. È stata osservata in 5 pazienti non correlati (3 femmine e 2 maschi) e in due casistiche diverse: in una si studiavano i difetti della linea mediana in pazienti con deficit dell'ormone di crescita e nell'altra il deficit dell'ormone della crescita in bambini con labiopalatoschisi. Oltre alla labiopalatoschisi sono state osservate molte altre anomalie associate, che interessano in particolare la linea mediana: assenza/ipoplasia dei bulbi olfattivi e del corpo calloso, assenza dell'ipofisi anteriore, oloprosencefalia e ipoplasia del nervo ottico, associata ad agenesia del setto pellucido. Sono state descritte anche anomalie al di fuori della linea mediana, come la polisplenia e l'idronefrosi. Altri segni clinici indicativi di ipoptuitarismo comprendono: l'ipoglicemia neonatale, il diabete insipido, l'ipoplasia della tiroide e dei surreni, il micropene e il criptorchidismo. Una delle femmine affette presentava deficit cognitivo, obesità e facies caratteristica. L'eziologia di questa associazione di difetti non è nota, ma i segni clinici suggeriscono che la ghiandola ipofisaria e l'ectoderma della regione orale condividano l'origine embriologica. Non sono stati osservati casi familiari. È indicata la ricerca di un eventuale deficit dell'ormone della crescita, in caso di ritardo dello sviluppo, ipoglicemia e altre anomalie ormonali in un bambino con labiopalatoschisi. L'insufficienza multiorgano può portare a morte precoce. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipoptuitarismo - polidattilia postassiale

ORPHA2245

L'ipoptuitarismo - polidattilia postassiale o sindrome di Culler-Jones è una malattia molto rara, caratterizzata dall'associazione tra ipoptuitarismo e polidattilia postassiale. Altri segni dismorfici (microcefalia, anomalie del viso, delle mani e dei piedi) sono variabili. I principali segni clinici correlati

all'ipoptuitarismo sono l'ipoglicemia neonatale, il criptorchidismo, il micropene e la bassa statura. Studi biologici confermano il deficit (costante) di GH (ormone della crescita), spesso associato al deficit di TSH, ACTH, LH e FSH. La TAC cerebrale mostra un'ipoplasia variabile dell'ipofisi anteriore. In un paziente è stato osservato un tumore amartomatoso dell'ipotalamo associato a segni dismorfici evocatori della sindrome di Pallister Hall. Tutti gli altri pazienti presentavano caratteristiche dismorfiche minori e una storia familiare di polidattilia postassiale isolata a eredità autosomica dominante. *Autore: Dott. C. Sevin (febbraio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipoplasia cartilagine-capelli

ORPHA175

MIM: 250250

L'ipoplasia cartilagine-capelli è una malattia delle metafisi delle ossa, caratterizzata da bassa statura alla nascita. La prevalenza non è nota. La malattia si associa a capelli sottili che crescono lentamente e, talora, deficit immunitari. Altri segni clinici sono le mani corte e, eventualmente, gli arti corti e deformati (in varismo). Le indagini radiologiche rivelano lesioni a livello delle metafisi, in particolare delle ginocchia, e un arrotondamento e un ingrossamento delle epifisi durante l'infanzia. Il decorso della malattia è variabile. L'ipoplasia cartilagine-capelli è trasmessa come carattere autosomico recessivo. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene RMRP (componente dell'RNA dell'endoribonucleasi che processa l'RNA mitocondriale), mappato sul cromosoma 9p21-p12. La diagnosi viene confermata attraverso il sequenziamento diretto del gene RMRP. La diagnosi differenziale si pone con le altre forme del nanismo con arti corti. La diagnosi prenatale è giustificata dal rischio di ricorrenza del 25% ed è resa possibile dalle analisi molecolari, se la mutazione causale è già stata identificata in un probando. Durante la gravidanza, il follow-up ecografico può rilevare precocemente una micromelia, anche se non è specifica per la malattia. L'immunodeficienza, quando è grave, può richiedere il trapianto del midollo osseo, che non ha nessuno effetto sul difetto della crescita. La prognosi dipende dalla presenza e dalla gravità del deficit immunitario e dall'eventuale associazione con la malattia di Hirschsprung (si veda questo termine). *Autore: Prof. M. Le Merrer (novembre 2008)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Ipoplasia cartilagine-capelli-simile senza ipotricosi

Vedere: Displasia metafisaria senza ipotricosi

Ipoplasia dei dotti biliari, forma sindromica

Vedere: Sindrome di Alagille

Ipoplasia del cervelletto

ORPHA1398

L'ipoplasia del cervelletto (CH) è stata descritta nel contesto di diverse entità cliniche: anomalie cromosomiche, esposizione in utero a tossine e agenti infettivi, malattie metaboliche e malattie neurologiche genetiche rare. Le malformazioni cerebellari possono coinvolgere il verme e/o gli emisferi e variano dall'agenesia parziale all'agenesia totale. Può essere confinata al cervelletto (ipoplasia cellulare granulare tipo Norman, malformazione di Dandy-Walker), o colpire altre strutture del sistema nervoso centrale: il mesencefalo (le sindromi con dente molare, MTS), il ponte e il midollo (ipoplasia pontocerebellare, PCH), la corteccia cerebrale (sindromi lissencefaliche con ipoplasia cerebellare, LCH). La differenziazione tra l'ipoplasia cerebellare e l'atrofia cerebellare non è sempre chiara, in quanto possono manifestarsi segni di atrofia secondaria in

un cervelletto ipoplasico. Ad oggi, è stato descritto un numero considerevole di sindromi cerebellari rare con CH associata a malformazioni renali, oculari, epatiche o cardiache: Gillespie, Ritscher-Schinzel, oro-facio-digitale 2, Hoyeraal-Hreidarsson. La trasmissione può essere autosomica recessiva, autosomica dominante o legata all'X. Sono state identificate mutazioni in geni responsabili di LCH (reelina), PCH (PMM2), ipoplasia cerebellare legata all'X (OPHN1, DCK) e sono stati mappati diversi loci per le atassie autosomiche recessive. Sono state identificate in una famiglia con agenesia pancreatica e cerebellare mutazioni di un fattore di trascrizione pancreatico (PTF1A). Nel quadro malformativo Dandy-Walker è stata coinvolta la perdita in eterozigosi dei geni ZIC1 e ZIC4. Il quadro clinico associato all'ipoplasia cerebellare è variabile e dipende dall'eziologia. I segni clinici più frequenti sono il ritardo dello sviluppo e del linguaggio, l'ipotonia, l'atassia e le anomalie dei movimenti oculari. La diagnosi clinica deve essere confermata dall'imaging cerebellare e cerebrale, con una presa in carico a lungo termine e accurate analisi metaboliche e dismorfologiche. Lo sviluppo mentale è un elemento importante per la prognosi. Nella maggior parte dei casi non è disponibile nessun trattamento specifico. *Autore: Dott. G. Zanni (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipoplasia del cuore sinistro

ORPHA2248

MIM: 241550

L'ipoplasia del cuore sinistro (HLHS) è caratterizzata dallo sviluppo anomalo delle strutture cardiache sinistre, secondario all'ostruzione della circolazione ematica nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro. In particolare, la sindrome comporta un ridotto sviluppo del ventricolo sinistro, dell'aorta e dell'arco aortico, l'atresia o la stenosi della valvola mitrale. È stata riportata una prevalenza di 1-2/6.250 nati vivi. I neonati affetti da questa condizione nascono di solito a termine di gravidanza e inizialmente appaiono sani. Quando però il dotto arterioso si ostruisce, la perfusione sistemica diminuisce esitando in ipossipemia, acidosi e shock cardiogenico. Di solito non è presente un soffio cardiaco (oppure è presente un soffio non specifico). Il secondo tono del cuore è accentuato e non sdoppiato, a causa dell'atresia aortica. Spesso l'allargamento del fegato è secondario all'insufficienza cardiaca congestizia. Analogamente alla maggior parte delle cardiopatie congenite, il difetto embrionario responsabile della malattia non è noto. La tecnica più utile per la diagnosi è l'ecocardiografia. La sindrome può essere diagnosticata attraverso l'ecocardiografia fetale tra la 18ª e la 20ª settimana di gestazione. La diagnosi differenziale si pone con altre lesioni ostruttive sinistre, nelle quali la circolazione sistemica è dipendente dal flusso del dotto arterioso (stenosi aortica critica, coartazione dell'aorta, interruzione dell'arco aortico: si vedano questi termini). Quando i bambini affetti dalla sindrome presentano una circolazione sistemica dotto-dipendente, necessitano di una correzione chirurgica alla nascita. Al momento sono previste due modalità d'intervento: il trapianto cardiaco primitivo o, in alternativa, una serie di interventi palliativi, che consentono la funzione cardiaca univentricolare. Il trattamento dipende dalle preferenze dell'istituzione nella quale viene fatto l'intervento e dall'esperienza del chirurgo. Anche se le possibilità di sopravvivenza dopo l'intervento chirurgico sono nettamente migliorate negli ultimi 20 anni, queste due strategie chirurgiche si associano a una significativa mortalità e morbilità. Di conseguenza, i cardiologi pediatrici devono confrontarsi con le famiglie, discutendo la scelta del trattamento e la prognosi a lungo termine, in quanto i dati relativi alla sopravvivenza a lungo termine e alla qualità della vita dei pazienti affetti dalla sindrome sono limitati. *Autori: Dott. J.-A. Connor e Dott. R. Thiagarajan (maggio 2007)*. Tratto da Hypoplastic left heart syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:23.

Associazioni

GECA - Associazione Giovani e Cuore Aritmico - ONLUS

Ipoplasia del gomito

Vedere: Displasia mesomelica isolata dell'avambraccio

Ipoplasia della tibia - polidattilia postassiale

ORPHA3332

MIM: 188770

La sindrome ipoplasia della tibia - polidattilia è una malformazione congenita molto rara, caratterizzata dall'ipoplasia bilaterale della tibia associata a polidattilia delle mani e dei piedi. La prevalenza non è nota, ma la sindrome è molto rara e sono stati pubblicati solo pochi articoli. Altri segni comprendono l'ispessimento e/o la duplicazione del perone, la sindattilia delle mani e il pollice trifalangeo. La trasmissione è autosomica dominante. È stata osservata un'associazione con la malattia di Hirschsprung. È stato suggerito che la sindrome ipoplasia della tibia - polidattilia e la sindrome pollice trifalangeo - polidattilia (si veda questo termine) siano varianti della stessa malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Ipoplasia delle cellule di Leydig

ORPHA755

MIM: 152780

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'ipoplasia delle cellule di Leydig (resistenza LH; gene LHR)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)
Dr. BONOMI Marco, Dr. CORDELLA Daniela, Pr. PERSANI Luca

Diagnosi molecolare dei deficit ipofisari unitropici familiari

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Ipoplasia del verme cerebellare - atassia congenita - coloboma - fibrosi epatica

Vedere: Sindrome COACH

Ipoplasia focale del derma

ORPHA2092

MIM: 305600

L'ipoplasia focale del derma o sindrome di Goltz è caratterizzata da un'anomalia polimorfa della cute e da difetti molto variabili degli occhi, dei denti, dello scheletro, del sistema nervoso centrale e degli apparati urinario, gastrointestinale e cardiovascolare. La prevalenza non è nota. Il quadro clinico è dominato dalle aree di atrofia cutanea e dai papillomi periorificali, soprattutto attorno alla bocca, ai genitali e/o all'ano. Quando le piccole aree atrofiche confluiscono, il tessuto adiposo sottocutaneo può erniare. Altri segni caratteristici sono la distrofia ungueale e l'alopecia cicatriziale. Alla nascita sono presenti difetti scheletrici, associati a sindattilia, ectrodattilia e/o aplasia delle dita delle mani e dei piedi. I difetti ossei comprendono la scoliosi, l'ipoplasia delle coste e delle clavicole e la deformità del torace. Di solito sono presenti alterazioni dei denti, ad esempio anomalie di posizione e di numero e difetti dello smalto. A livello degli occhi è frequente il coloboma dell'iride, la microftalmia e/o lo strabismo. Può anche essere presente un ritardo psicomotorio. La malattia interessa tutti i tessuti di derivazione ectodermica e mesodermica. La trasmissione è dominante, legata all'X. È letale in utero nei feti maschi e nelle famiglie affette si osserva un elevato numero di aborti. Il gene-malattia è PORCN. In alcuni pazienti è stata osservata una delezione del braccio corto del cromosoma X, con punto di rottura in Xp22.31, regione a

livello della quale è localizzato il gene. La diagnosi differenziale si pone con il nevo di Hoffmann-Zurhelle, l'incontinenza pigmenti e la poichiloderma congenita. Il trattamento è sintomatico e consiste in una terapia dermatologica e ortopedica. Può essere necessario asportare chirurgicamente i papillomi. I pazienti con le forme più gravi di solito muoiono durante l'infanzia, mentre la maggior parte degli altri pazienti ha un'attesa di vita normale. *Autore: Dott. D.P. Germain (giugno 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Iplopasia isolata del ventricolo destro

ORPHA439

MIM: 277200

L'iplopasia isolata del ventricolo destro è una rarissima cardiopatia. La sua incidenza non è mai stata accertata tuttavia, dovrebbe essere inferiore a 1/200.000. Questo difetto può manifestarsi in molte cardiopatie congenite complesse. Sono stati riportati rari casi familiari. Occasionalmente è presente iplopasia delle componenti valvolari e trabecolari del ventricolo destro. Il tratto di efflusso destro è di solito ampiamente pervio o minimamente ristretto senza ostruzione. I pazienti presentano per lo più cianosi da shunt destro-sinistro, attraverso un difetto interatriale. L'età di esordio può variare dal periodo neonatale alla vita adulta. Si osserva comunemente anche una riduzione dell'orifizio valvolare tricuspide, con stenosi variabile. L'iplopasia tricuspide contribuisce alla ridotta compliance del ventricolo destro e allo shunt destro-sinistro a livello atriale. La diagnosi viene posta con l'ecocardiografia. È importante valutare l'anatomia e la funzionalità della valvola tricuspide, per definire la strategia terapeutica. Il ventricolo sinistro è di solito normale. L'angiocardiografia è necessaria per definire la natura delle connessioni venose sistemiche. Infatti, quando la cianosi è importante, può essere proposto il collegamento bidirezionale vena cava-arteria polmonare, in associazione con la chiusura del difetto del setto atriale (ristabilimento ventricolare 1,5). Ad oggi, nessuna particolare sindrome genetica è stata osservata in stretta associazione con l'iplopasia isolata del ventricolo destro. *Autore: Dott. D. Bonnet (giugno 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Iplopasia nasale - ipogonadismo

ORPHA2250

MIM: 603457

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra ipoplasia grave del naso, ipoplasia degli occhi, iposmia, l'ipoguesia e ipogonadismo ipogonadotropo. È stata descritta in 2 pazienti maschi, che mostravano anche ernia inguinale bilaterale, criptorchidismo e deficit della vista con cataratta e colobomi. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Iplopasia o aplasia fibulare - incurvamento del femore - oligodattilia

Vedere: Sindrome di Fuhrmann

Iplopasia pancreatica - diabete - cardiopatia

ORPHA2255

MIM: 600001

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra agenesia parziale del pancreas con diabete mellito e anomalie

cardiache (compresa la trasposizione dei grossi vasi, i difetti dei setti ventricolare e atriale, la stenosi polmonare e la persistenza del dotto arterioso). È stata descritta in una famiglia giapponese, nella quale la madre e almeno 2 dei suoi 4 figli erano affetti (gli altri due bambini erano morti subito dopo la nascita). La sindrome è probabilmente trasmessa come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Iplopasia peroneale e cubitale - anomalie renali

ORPHA2256

MIM: 228940

Questa sindrome è caratterizzata da disostosi fibulo-ulnare con anomalie renali. È stata descritta in due fratelli nati da genitori consanguinei. La sindrome è letale alla nascita (insufficienza respiratoria). I segni clinici comprendono le anomalie facciali e delle orecchie (compresa la micrognazia), l'accorciamento simmetrico delle ossa lunghe, l'agenesia fibulare, l'ipoplasi ulnare, le cardiopatie congenite e i reni ipoplastici o cistici. È trasmessa come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Iplopasia pontocerebellare

ORPHA98523

Le ipoplasie pontocerebellari sono difetti congeniti della morfogenesi del cervello che comprendono diverse eziologie, come la sindrome glicoproteica da deficit dei carboidrati tipo 1, le distrofie cerebromuscolari (sindrome di Walker-Warburg, sindrome di Fukuyama, malattia muscolo-occhio-cervello) e almeno due tipi di patologie neurodegenerative autosomiche recessive, note come ipoplasia pontocerebellare tipo 1 e 2. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Iplopasia pontocerebellare, tipo 1

ORPHA2254

MIM: 607596

Le ipoplasie pontocerebellari sono difetti congeniti della morfogenesi del cervello che comprendono diverse eziologie, come la sindrome glicoproteica da deficit in carboidrati tipo 1, le distrofie cerebromuscolari (sindrome di Walker-Warburg, sindrome di Fukuyama, malattia muscolo-occhio-cervello) e almeno due tipi di patologie neurodegenerative autosomiche recessive, note come ipoplasia pontocerebellare tipo 1 e 2. Il tipo 2 è caratterizzato da microcefalia progressiva, discinesia extrapiramidale e midollo spinale normale. L'ipoplasia pontocerebellare tipo 1, descritta di seguito, è un fenotipo letale. I sintomi clinici comprendono contratture congenite, insufficienza respiratoria, disfunzione motoria centrale e periferica e degenerazione delle corna anteriori del midollo spinale. Alcuni autori americani hanno riportato nel 1993 in 3 fratelli (2 femmine e un maschio) una sindrome caratterizzata da grave encefalopatia neonatale, che si manifestava con microcefalia, mioclonie e ipertono muscolare. Tutti e tre sono morti nell'infanzia. Il cariotipo e le analisi biochimiche non hanno dimostrato anomalie, ma l'autopsia del cervello ha rivelato un'importante perdita di neuroni nelle olive inferiori e nei nuclei pontini, grave ipoplasia del cervelletto, microencefalia e gliosi diffusa della sostanza bianca in tutte le aree del cervello. Inoltre sono state osservate micropoligiria nella corteccia cerebrale dell'insula,

displasia del nucleo olivare e dentato e ipoplasia corticospinale. Dopo il 1993, sono state descritte circa 10 fratrie con ipoplasia pontocerebellare tipo 1. Anche se i genitori hanno negato consanguineità, in almeno un caso entrambe le famiglie erano originarie della stessa area geografica. Gli autori ritengono che si tratti di una trasmissione autosomica recessiva, ma non si può escludere anche il modello dominante con penetranza variabile o ridotta o il mosaicismo germinale. Il difetto genico non è ancora noto. In un caso, l'analisi biochimica ha dimostrato deficit multipli degli enzimi della catena respiratoria nei fibroblasti cutanei. La diagnosi prenatale può essere eseguita con la risonanza magnetica fetale e, alternativamente, con l'esame autoptico del cervello. Successivamente alla diagnosi in un paziente, in cui sia stata documentata mediante risonanza magnetica una ipoplasia pontocerebellare, è utile ricercare il deficit della catena respiratoria. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (luglio 2005)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Ippoplasia radiale - pollici trifalangei - ipospadia - diastema mascellare

ORPHA2252

MIM: 179250

Questa sindrome è caratterizzata da pollici trifalangei non opponibili simmetrici e ipoplasia radiale. È stata descritta in 8 pazienti (5 femmine e 3 maschi) appartenenti a generazioni diverse della una stessa famiglia. I maschi presentavano anche ipospadia. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ippoplasia surrenalica congenita legata all'X

Vedere: Ippoplasia surrenalica congenita, tipo citomegalico

Ippoplasia surrenalica congenita, tipo citomegalico

ORPHA95702

MIM: 202155

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'ipoplasia congenita delle surrenali (gene DAX1)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Diagnosi molecolari dell'ipoplasia congenita delle surrenali

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Diagnosi molecolare dell'ipoplasia congenita delle surrenali (gene DAX1)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare dell'ipoplasia congenita delle surrenali

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale

AIPA - Associazione Italiana Pazienti Addison

Ippoplasia surrenalica familiare

ORPHA95700

MIM: 202150

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale

AIPA - Associazione Italiana Pazienti Addison

Ippoplasia tiroidea

ORPHA95720

MIM: 218700

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'ipotiroidismo congenito (gene TSHR)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Ippoplasia ulnare - piedi a "chela di aragosta"

ORPHA1122

MIM: 314360

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra ipoplasia ulnare grave, agenesia delle dita II-V e i piedi a "chela d'aragosta". È stata descritta in 4 maschi su 2 generazioni della stessa famiglia. È probabile una trasmissione recessiva legata all'X, ma non può essere esclusa una trasmissione autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Ippoplasia ungueale di Hirschsprung

ORPHA2153

MIM: 235760

Questa sindrome è stata descritta solo in 3 pazienti: un coppia di fratelli, un maschio e una femmina di origine sikh e un maschio, figlio di cugini di primo grado di pakistani musulmani. Tutti e tre i pazienti sono morti durante l'infanzia e avevano in comune l'associazione tra la malattia di Hirschsprung (megacolon con aganglionosi), le unghie ipoplastiche e lievi dismorfismi facciali, che comprendevano micrognazia, orecchie malformate a basso impianto e narici anteverse. In un maschio era presente idronefrosi bilaterale, evidenziata con ultrasuoni di routine nel secondo trimestre di gravidanza e ano imperforato. In questo bambino erano anche presenti valvole uretrali posteriori ed ernia inguinale sinistra. Si tratta probabilmente di una sindrome autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (aprile 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ippoplasminogenemia

Vedere: Deficit congenito di plasminogeno

Ippoprebetilipoproteinemia - acantocitosi - retinite pigmentosa - degenerazione pallidale

Vedere: Sindrome HARP

Ipproconvertinemia

Vedere: Deficit congenito del fattore VII

Ipprotrombinemia

Vedere: Deficit congenito del fattore II

Ipospadi - disfagia

Vedere: Sindrome di Opitz G/BBB

Ipospadi, forma familiare

ORPHA440

MIM: 146450

L'ipospadi è la dislocazione del meato uretrale sul lato ventrale del pene. Questo difetto si associa a pene variabilmente curvo e ritorto e ad apertura dorsale del prepuzio. Si tratta di un'anomalia congenita frequente, con una prevalenza stimata di 1/1.000 nati, ma le forme familiari corrispondono solo al 10% dei casi. A livello clinico, l'ipospadi è più o meno grave, a seconda della localizzazione dell'orifizio uretrale. La tipologia del difetto viene definita sulla base dell'origine della divergenza della spongiosa. Si parla di ipospadi posteriore, quando il corpo spongioso diverge dalla radice centrale del pene; ipospadi mediana o anteriore, quando la divergenza si localizza sul lato ventrale del pene. All'interno delle forme familiari, tutti i tipi di ipospadi hanno la stessa valutazione semeiologica; di fatto, una forma lieve presente nel padre può esitare in una forma grave nei figli. L'ipospadi è dovuta a un difetto nello sviluppo del corpo spongioso dell'uretra, che è divergente. Il corpo spongioso si sviluppa nell'embrione sotto le pieghe genitali, tra l'ottava e la dodicesima settimana. Sono state ipotizzate diverse cause. È stata descritta un'eziologia endocrina, di origine fetale o materna (soprattutto, nei casi di procreazione medicalmente assistita). Alcune ipospadi hanno un'origine tossica (pesticidi). Le forme familiari vengono identificate su base anamnestica. La correzione chirurgica dell'ipospadi utilizza diverse tecniche finalizzate al ripristino della porzione mancante dell'uretra. Quella più semplice, messa a punto recentemente, consente il riparo del corpo spongioso (spongio-plastica). L'intervento chirurgico può essere proposto nei primi mesi di vita. *Autore: Prof. F. Bary (maggio 2006)*.

Associazioni

ASM - Associazione Italiana per lo Studio delle Malformazioni - ONLUS

Ipospadi - ipertelorismo

Vedere: Sindrome di Opitz G/BBB

Ipotelorismo - palatoschisi - ipospadi

ORPHA2353

MIM: 164220

Questa sindrome è caratterizzata da palatoschisi e ipotelorismo oculare. È stata descritta in 13 pazienti appartenenti a 2 famiglie. Sono presenti anche altre anomalie come l'ipospadi nei maschi, la bassa statura, la sindattilia cutanea, la blefarofimosi con rime palpebrali oblique verso l'alto e l'esterno. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipotensione ortostatica idiopatica

Vedere: Insufficienza pura del sistema autonomo

Ipotermia periodica spontanea

ORPHA29822

La sindrome da ipotermia periodica spontanea è di solito una malattia benigna. È caratterizzata da episodi parossistici che si associano a sudorazione profusa e a ipotermia di durata e frequenza variabili, che si manifestano in assenza di un'infezione evidente o di una causa endocrina. Il danno è soprattutto funzionale, quando gli episodi hanno cadenza quotidiana. Gli esami biologici e morfologici sono normali, al di fuori del periodo intercritico della sindrome che, per definizione, si associa a ipotermia spontanea periodica e agenesia del corpo calloso. La malattia ha un'evoluzione favorevole in poche settimane o mesi. L'ipotesi fisiopatologica, non confermata dai

dati sperimentali, suggerisce una disfunzione parossistica dei centri della termoregolazione, in particolare il diencefalo. I differenti approcci terapeutici adottati sono stati inefficaci o di dubbia efficacia a causa dell'esiguo numero di pazienti. Sono stati riportati meno di 30 casi. Allo scopo di incrementare le conoscenze sulla patologia, sono stati raccolti i dati relativi a tutti i pazienti noti, per tentare di cogliere analogie o caratteristiche certe, che potrebbero essere d'aiuto per individuare un meccanismo fisiopatologico e di conseguenza una strategia terapeutica. *Autore: Dott. P. Hausfater (giugno 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipotiroidismo congenito

ORPHA442

MIM: 275120

L'ipotiroidismo congenito è la principale causa di deficit cognitivo prevenibile, che ha una prevalenza di 1/3.500 neonati. Può essere permanente o transitorio. L'ipotiroidismo permanente congenito ha gravità variabile ma, di solito, è più grave nelle femmine. È causato soprattutto dalla disgenesi della tiroide. La maggior parte degli studi suggerisce un'origine genetica del disturbo e non esistono evidenze suggestive per un significativo ruolo dei fattori ambientali. Sono stati, inoltre, identificati diversi fattori genetici, che coinvolgono numerosi meccanismi (mutazioni nei geni TTF-1, TTF-2, PAX8, recettore del TSH). Nei Paesi industrializzati, lo screening neonatale permette di diagnosticare la malattia. La diagnosi eziologica si basa sulla scintigrafia, sull'ecografia e sui livelli di tiroglobulina in circolo. Al momento, il trattamento consiste nella somministrazione di una dose adeguata di ormone durante le prime due settimane di vita e dovrebbe permettere al bambino il pieno recupero delle potenzialità cognitive. Tuttavia, in alcuni bambini trattati sono state descritte alcune anomalie che indicano che questo trattamento non è sufficiente a compensare l'ipotiroidismo fetale di grado elevato. *Autori: Dott. D. Carranza, Dott. G. Van Vliet e Dott. M. Polak (ottobre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'ipotiroidismo congenito

Croce Rossa Italiana, ROMA

Dr. ANGELONI Ulrico, Dr. DELAROCHE Isabella

Screening neonatale biochimico dell'ipotiroidismo congenito

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sist. CARUSO Ubaldo, Pr. LORINI Renata

Diagnosi molecolare dell'ipotiroidismo congenito

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Diagnosi biochimica dell'ipotiroidismo congenito

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'ipotiroidismo congenito

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. BRACCO Guglielmo, Dr. PAGLIARDINI Severo

Ipotiroidismo da mutazioni del recettore di TSH

ORPHA90673

MIM: 275200

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'ipotiroidismo congenito (gene TSHR)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Diagnosi molecolare di ipotiroidismo congenito (geni NKX2.1, PAX8, TSHR, TPO, DUOXs)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)

Dr. BONOMI Marco, Dr. CORDELLA Daniela, Pr. PERSANI Luca

Ipotiroidismo da resistenza periferica agli ormoni tiroidei

ORPHA97927

MIM: 609893

Vedere: Ipotiroidismo congenito

Ipotiroidismo di Hashimoto

Vedere: Struma di Hashimoto

Ipotiroidismo - dismorfismi - polidattilia postassiale - ritardo mentale

ORPHA3047

MIM: 603736

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra ipotiroidismo congenito, dismorfismi facciali (microcefalia, blefarofimosi, naso globoso, labbra sottili, orecchie a bassa attaccatura e micrognazia), polidattilia postassiale e grave ritardo mentale. Sono stati descritti meno di 20 casi. Nei maschi è presente criptorchidismo. Alcuni pazienti presentano anche cardiopatie (difetti interventricolari), ipotonia e ritardo della crescita. È stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipotiroidismo - schisi palatina

Vedere: Sindrome di Bamforth

Ipotonia con acidemia lattica e iperammoniemia

ORPHA137908

MIM: 611719

Questa sindrome è caratterizzata da ipotonia grave, acidemia lattica e iperammoniemia congenita. È stata descritta in 3 neonati, nati da genitori consanguinei. L'esame ecografico alla 36ª settimana di gravidanza ha mostrato edema generalizzato. Nella prima settimana di vita si sviluppa una cardiomiopatia ipertrofica e una tubulopatia e i neonati muoiono entro il primo mese. Le attività degli enzimi nella catena respiratoria mitocondriale sono ridotte nei muscoli dei pazienti. Sono state identificate mutazioni nel gene MRPS22, che codifica per una proteina ribosomiale mitocondriale. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali

Ipotonia - ittiosi da deficit di dolicol-fosfato

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1m

Ipotonia - ritardo di crescita - microcefalia

ORPHA79507

MIM: 246530

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Ipotricosi ereditaria di Marie Unna

ORPHA444

MIM: 146550

L'ipotricosi ereditaria di Marie Unna (MUHH) è una rara anomalia isolata dei capelli. È stata descritta per la prima volta dalla dottoressa Marie Unna nel 1925 in 27 membri di una famiglia di 7 generazioni. Si tratta di una genodermatosi autosomica dominante concatenata a un gene che mappa in prossimità del locus della calvizie sul cromosoma 8p22-p21. Il gene della calvizie (HR), che era stato considerato un candidato per la MUHH, è stato escluso con l'analisi del cDNA e il sequenziamento genomico. Le modalità di sviluppo della MUHH sono abbastanza caratteristiche. Alla nascita i capelli possono essere normali, radi o assenti. Quando sono presenti rimangono fini e radi nei primi anni di vita, in seguito, durante il terzo anno, diventano arruffati e intrecciati irregolarmente. Se i capelli sono assenti alla nascita possono ricrescere in questo stadio. I capelli arruffati e sottili sono ribelli e spesso danno l'impressione che il bambino abbia una parrucca. Dopo la pubertà, la perdita progressiva comincia dal vertice (meno frequentemente ai lati) e produce una grave atrofia cicatriziale. L'esame al microscopio elettronico a scansione dei fusti piliferi strappati evidenzia capelli arruffati, sottili, appiattiti e intrecciati irregolarmente. La biopsia del cuoio capelluto mostra una riduzione marcata del numero dei follicoli con fibrosi follicolare. I denti, le unghie, la cute e la sudorazione sono normali. *Autore: Dott. Dawber (novembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipotricosi - ittiosi congenita

ORPHA91132

MIM: 610765

Questa sindrome è caratterizzata da ipotricosi e ittiosi congenita. È stata descritta in 3 soggetti appartenenti a una famiglia araba-israeliana consanguinea. Questa sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta a una mutazione missenso del gene ST14 che codifica per la matriptasi, una proteasi identificata recentemente. L'analisi dei campioni di cute dei pazienti suggerisce la responsabilità dell'enzima nella desquamazione epidermica. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Ipotricosi - ritardo mentale, tipo Lopes

ORPHA2266

Questa sindrome è caratterizzata da ipotricosi, sindattilia, ritardo mentale ed eruzione precoce dei denti. Sono stati descritti 2 pazienti. È verosimile che la trasmissione sia

autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipotricosi semplice

ORPHA55654

MIM: 604379

L'ipotricosi semplice o ipotricosi ereditaria semplice (HHS) è caratterizzata da ridotta peluria sul corpo e sul capo (capelli radi, sottili e corti), in assenza di altre anomalie. La prevalenza non è nota, ma sono state descritte numerose famiglie con diversi soggetti affetti. Colpisce entrambi i sessi. La perdita dei capelli è diffusa e progressiva e inizia già nella prima infanzia. I peli sul resto del corpo sono radi e presentano una densità variabile delle sopracciglia, delle ciglia, a livello del pube e delle ascelle. Non sono presenti anomalie cutanee, delle unghie e dei denti. È nota una forma confinata al cuoio capelluto, l'ipotricosi semplice del cuoio capelluto (si veda questo termine). La trasmissione è sia autosomica dominante che recessiva. La forma autosomica dominante, che interessa la testa e il corpo, è stata osservata solo in alcune famiglie e il gene-malattia è stato mappato in 8p11.32-p11.23 in una famiglia di tre generazioni, di origine italiana. Recentemente sono state identificate tre forme cliniche simili di HHS autosomica recessiva. Il locus per l'ipotricosi ereditaria localizzata autosomica recessiva (LAH1, che interessa soprattutto i capelli, i peli del torace, le braccia e le gambe) è stato mappato sul cromosoma 18q12.1 e il gene-malattia identificato nella desmogleina-4 (DSG4). Il locus per l'ipotricosi totale (LAH2, caratterizzata da assenza o rarità di capelli sul capo e dei peli alle ascelle e sul corpo, rarefazione delle sopracciglia e delle ciglia) è stato mappato in 3q27.3; il gene-malattia codifica per la lipasi-H (LIPH). Il locus per l'ipotricosi semplice autosomica recessiva (LAH3, caratterizzata da perdita progressiva dei capelli, rarefazione dei peli sul corpo, con sopracciglia, ciglia, peli pubici e ascellari normali) è stato mappato in 13q14.11-q21.32; il gene-malattia codifica per il recettore accoppiato alle proteine G (P2RY5). Al momento non è disponibile una cura. *Autore: Dott. R.C. Betz (settembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipotricosi semplice del cuoio capelluto

ORPHA90368

MIM: 146520

L'ipotricosi semplice del cuoio capelluto (HSS) è caratterizzata da perdita progressiva diffusa dei capelli. La prevalenza non è nota, ma la malattia è stata descritta in molti soggetti, in entrambi i sessi, in famiglie diverse. La perdita progressiva dei capelli inizia, in genere, nei primi 10 anni di vita e in alcuni casi i pazienti sono completamente calvi già verso i 30 anni. A differenza della forma classica di ipotricosi semplice (si veda questo termine), la HSS non interessa i peli del corpo, delle ascelle e del viso, delle ciglia e delle sopracciglia. Non sono presenti alterazioni della cute, delle unghie e dei denti. La trasmissione è autosomica dominante. Il gene-malattia è CDSN (che codifica la molecola di adesione dei cheratinociti, corneodesmosina), che mappa sul cromosoma 6p21.3. *Autore: Dott. R.C. Betz (settembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ipotricosi semplice del cuoio capelluto, forma ereditaria

Vedere: Ipotricosi semplice del cuoio capelluto

Ipotricosi semplice ereditaria

Vedere: Ipotricosi semplice

Ipoventilazione alveolare centrale congenita

Vedere: Sindrome di Ondine

IPSID

Vedere: Malattia immunoproliferativa dell'intestino tenue

Isocromosoma 12p sovranumerario

Vedere: Tetrasomia 12p

Isocromosoma 18p

Vedere: Tetrasomia 18p

Istidinemìa

ORPHA2157

MIM: 235800

L'istidinemìa è una malattia autosomica recessiva del metabolismo dell'istidina e dei suoi metaboliti, causata da un difetto nell'istidasi. Il difetto enzimatico provoca un aumento dei livelli di istidina e dei suoi metaboliti nelle urine, elevata concentrazione di istidina nel sangue e nel liquor spinale, e una concentrazione inferiore alla norma di acido urocanico nel sangue e nella cute. La maggior parte dei casi è stata identificata attraverso programmi di screening neonatali. L'incidenza dell'istidinemìa nel Nord America è stimata intorno a 1/12.000 su oltre 20 milioni di neonati analizzati. Questo difetto metabolico sembra essere benigno nella maggior parte delle persone anche se, in circostanze particolari, questa condizione può essere dannosa e provocare patologie del sistema nervoso centrale. Si ritiene che l'istidinemìa materna sia benigna. Una dieta povera in istidina abbassa i livelli di istidina nel sangue, ma questo intervento non sembra utile, almeno nella maggior parte dei pazienti, per l'apparente assenza di conseguenze del difetto in molti soggetti. Il gene dell'istidasi umana, l'istidina-ammonio liasi (HAL), è stato localizzato sul cromosoma 12q22-q24.1. I meccanismi molecolari e il preciso danno dell'istidasi nell'istidinemìa non sono stati ancora definiti. *Autore: Prof. H. Levy (aprile 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'istidinemìa

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica dell'istidinemìa

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'istidinemìa

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Istidinuria renale

ORPHA2158

MIM: 235830

Laboratori**Diagnosi biochimica dell'istidinuria renale**

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Istiocitoma fibroso maligno

ORPHA2023

Gli istiocitomi fibrosi maligni appartengono al gruppo dei sarcomi dei tessuti molli e costituiscono meno del 10% dei sarcomi dei tessuti molli. Di solito si localizzano negli arti inferiori, più raramente in sede intraddominale o intratoracica. Ai fini terapeutici si esegue l'exeresi completa della lesione (macroscopica e microscopica) perché, soprattutto i tumori intraddominali, presentano frequenti recidive. Quando è possibile, l'intervento dovrebbe consistere in un'escissione ampia con margini liberi di 1-2 cm. Per le lesioni ad alto grado, i tumori grandi (>3 cm) o i tumori profondi, si può prendere in considerazione soltanto l'amputazione o la resezione di un compartimento con margini istologici negativi (R0). Invece per le lesioni superficiali, piccole (<3 cm) e quelle di basso grado, si può eseguire un'ampia escissione senza trattamento adiuvante. I margini istologici positivi (R1) o l'escissione incompleta (R2) sono considerati inadeguati e si deve procedere con ulteriori trattamenti appropriati (successivo intervento chirurgico, o terapia adiuvante se l'intervento non è possibile secondo il parere di una commissione multidisciplinare specializzata in sarcomi). Per quanto riguarda la terapia complementare oltre all'intervento chirurgico, non è stato dimostrato che la radioterapia o la chemioterapia riducano il rischio di decesso legato alla malattia, anche se in alcuni studi (ma non in tutti) è stato riscontrato un impatto molto modesto sul rischio della recidiva locale. Ciononostante, il trattamento considerato attualmente standard dagli esperti è l'associazione di un'escissione ampia con la radioterapia adiuvante. Si può evitare la radioterapia nel caso dei tumori superficiali, piccoli o di basso grado e per i sarcomi degli arti con l'esecuzione di un'amputazione. Per i sarcomi non operabili la radioterapia primaria può rappresentare un'opzione. I criteri tecnici ottimali sono: 1) dose iniziale di 50 gray (con un'ulteriore dose di 10 gray nel caso di tumore residuo microscopico R1); 2) volume target di irradiazione che comprende il letto tumorale, le cicatrici, gli orifizi di drenaggio con margini di sicurezza adattati; 3) tempo tra l'intervento chirurgico e la radioterapia non superiore a 8 settimane. Per i sarcomi operabili si dovrebbe eseguire la chemioterapia neoadiuvante solo nel caso di un protocollo di ricerca clinica. Nel caso di trattamento adiuvante, si dovrebbe eseguire chemioterapia sistemica solo nel contesto di una futura sperimentazione clinica. La chemioterapia adiuvante si può eseguire nei pazienti con margini istologici positivi dopo ampio intervento chirurgico. Non esistono linee guida per la sorveglianza dei sarcomi dei tessuti molli. Il gruppo francese di esperti sui sarcomi raccomanda un esame clinico ogni 12 settimane durante i primi 3 anni e, in seguito, ogni 4 mesi fino al quinto anno dopo il trattamento. L'esame clinico e la radiografia del torace o la TAC sono gli strumenti più importanti per identificare possibili metastasi. L'esame ecografico può essere eseguito per le localizzazioni profonde a livello del tronco. La causa dello sviluppo di questa malattia, come degli altri sarcomi dei tessuti molli, rimane sconosciuta. In casi eccezionali è stata osservata una ricorrenza familiare dei sarcomi dei tessuti molli. Attualmente sono in corso studi genetici per tentare di definire un'eventuale suscettibilità genetica segregante in queste famiglie. Non sono noti né il termine entro il quale compare la malattia né la durata della sua evoluzione. È probabile che molti tumori, in particolare quelli a localizzazione intraddominale, evolvono per molti anni prima di essere identificati. *Autori: Prof. T. Philip e Dott. J.Y. Blay (novembre 2004)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Istiocitosi a cellule di Langerhans

ORPHA389

MIM: 604856

L'istiocitosi a cellule di Langerhans (HCL) è una condizione sistemica caratterizzata da proliferazione e accumulo (di solito sotto forma di granulomi) delle cellule di Langerhans in vari tessuti. La sua prevalenza è stimata intorno a 1-2/100.000. Nella maggior parte dei casi, l'esordio avviene durante l'infanzia. Lo scheletro è l'apparato più frequentemente colpito (80% dei casi), seguito dalla cute (35%) e dalla ghiandola ipofisaria (25% dei casi). Tuttavia, il coinvolgimento di questi organi non influenza la prognosi. Il coinvolgimento del sistema emopoietico (citopenia), polmoni e fegato è molto meno comune (15-20% dei casi) ma causa una forma più grave della malattia. La HCL è una malattia grave per la natura aggressiva delle forme ematiche nella prima infanzia, e per le sequele a lungo termine associate al coinvolgimento polmonare ed epatico (colangite sclerosanti) e i sintomi neurodegenerativi (2% dei casi). La malattia può insorgere con una crisi singola o con crisi multiple. Può portare a esiti estetici o funzionali con un'espressività variabile che dipende dalla sede coinvolta (sordità, insufficienza epatica o respiratoria, diabete insipido, deficit dell'ormone della crescita e sindrome cerebellare). La sintomatologia negli adulti è rappresentata dalla patologia polmonare isolata, strettamente associata con il fumo. Nonostante siano stati fatti dei progressi nella comprensione della patogenesi della malattia, l'eziologia rimane sconosciuta. La diagnosi di HCL si basa di solito sulle analisi istologiche e immunocistochemiche dei tessuti affetti. La TAC del torace, che mostra i tipici segni radiologici, può consentire negli adulti la diagnosi in presenza del solo coinvolgimento polmonare. Possono essere considerate varie diagnosi alternative in supporto al quadro clinico associato e ai segni radiologici. La scelta dell'approccio terapeutico dipende dall'estensione della malattia che viene accertata con gli esami di routine (esame clinico, emocromo, test di funzionalità epatica, radiografia dell'osso e del torace). Il trattamento locale è di solito efficace nelle forme limitate a un solo organo. Nei bambini, il trattamento delle forme sistemiche si basa sulla combinazione dei corticosteroidi con vinblastina. È necessario che gli adulti con compromissione polmonare smettano di fumare. Il trattamento di seconda scelta per i pazienti con la malattia progressiva è disponibile presso centri specializzati. Data la natura cronica e polimorfica della malattia, la presa in carico dell'HCL dovrebbe essere multidisciplinare. Il protocollo del trattamento per le forme dell'adulto non è ben codificato come quello a esordio nell'infanzia. È necessario un follow-up a lungo termine per individuare la sequela delle forme a esordio più tardivo e per la presa in carico. La prognosi quod vitam non è di solito compromessa nelle forme dell'infanzia, a eccezione dei casi con coinvolgimento ematologico resistente alla terapia di prima scelta. *Autori: Dott. J. Donadieu e Prof. A. Tazi (luglio 2007)*.

Associazioni

AIRI LCH - Associazione Italiana Ricerca Istiocitosi a Cellule di Langerhans - ONLUS

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Istiocitosi X

Vedere: Istiocitosi a cellule di Langerhans

ITP

Vedere: Porpora trombocitopenica autoimmune

Ittero colestatico - insufficienza renale tubulare

Vedere: Anomalie delle vie biliari - insufficienza renale

Ittiosi a istrice

ORPHA458

MIM: 146600

L'ittiosi a istrice comprende diverse forme rare e gravi di anomalie della cheratinizzazione caratterizzate da un'ipercheratosi massiva. La prevalenza è sconosciuta. Sono state individuate quattro forme di ittiosi a istrice. Nelle ittiosi di Lambert e di Curth-Macklin, a trasmissione autosomica dominante, sono colpiti il viso, i palmi delle mani, le piante dei piedi e i genitali esterni. Nell'ittiosi di tipo Rheydt, a trasmissione autosomica recessiva, si presentano anomalie delle pieghe di flessione e un cheratoderma palmoplantare, che si associa all'epilessia e all'oligofrenia nel tipo Bäfverstedt. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Ittiosi - anomalie orali e digitali

ORPHA2272

MIM: 258840

Questa sindrome è caratterizzata da ittiosi, facies anomala (bocca piccola con labbro superiore sottile e labbro inferiore con solco mediano) e anomalie digitali (dita affusolate senza pieghe di flessione distali, II e III dito molto divaricati). È stata descritta in 2 fratelli figli di genitori cugini di primo grado. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Ittiosi bollosa di Siemens

ORPHA455

MIM: 146800

L'ittiosi bollosa di Siemens è una forma di ittiosi ereditaria autosomica dominante. È causata da un'anomalia della cheratina 2D; il gene-malattia causa è situato sul cromosoma 17. La malattia è caratterizzata da ipercheratosi diffusa, che può interessare il palmo delle mani e la pianta dei piedi, e da erosioni superficiali. Il marker istologico è l'acantolisi con lisi dei cheratinociti negli strati superiori dell'epidermide. *Autore: Dott. Blanchet-Bardon (marzo 2002)*.

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Ittiosi congenita, tipo "feto Arlecchino"

ORPHA457

MIM: 242500

L'ittiosi congenita tipo "feto Arlecchino" è un disturbo della cheratinizzazione, dovuta probabilmente ad anomalie dei lipidi cutanei, caratterizzata da ipercheratosi massiva e profonde screpolature. L'aspetto evoca il vestito di Arlecchino. Il decesso avviene durante le prime settimane di vita. La trasmissione è autosomica recessiva. È possibile effettuare la diagnosi prenatale su biopsia cutanea e analisi al microscopio elettronico. *Autore: Dott. C. Blanchet-Bardon (marzo 2002)*.

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Ittiosi - epatosplenomegalia - degenerazione cerebellare

ORPHA2274

MIM: 242520

Questa sindrome è caratterizzata da ittiosi, epatosplenomegalia e atassia cerebellare a esordio tardivo. È stata descritta in 2 fratelli maschi. La trasmissione è autosomica recessiva o legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Ittiosi esfoliativa

Vedere: Ittiosi bollosa di Siemens

Ittiosi follicolare - atrichia - fotofobia

ORPHA2273

MIM: 308205

Questa sindrome è caratterizzata da ittiosi follicolare congenita, alopecia e fotofobia (IFAP). Ad oggi, sono stati descritti meno di 20 pazienti. Altre caratteristiche cliniche sono il ritardo di crescita e il ritardo psicomotorio, le convulsioni e la distrofia delle unghie. È stata suggerita una trasmissione recessiva legata all'X, ma l'identificazione di due pazienti femmine con sindrome IFAP completa indica che dovrebbero essere presi in considerazione altri modelli di trasmissione o, in alternativa, che la sindrome sia geneticamente eterogenea. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ittiosi istrice-simile - sordità - cheratite

Vedere: Sindrome KID/HID

Ittiosi lamellare

ORPHA313

MIM: 146750

L'eritrodermia congenita ittiosiforme secca o ittiosi lamellare è una varietà molto rara di ittiosi, caratterizzata nella maggior parte dei casi, fin dalla nascita, da un quadro clinico di "colloidion baby"; in seguito, dopo la desquamazione della pellicola colloidale, la cute si presenta più o meno eritematosa, ricoperta di squame di colore e dimensioni variabili. In base alla presenza o assenza dell'eritema, alle dimensioni delle squame, all'esistenza o meno delle lesioni palmoplantari e ungueali, al grado di ectropion (rovesciamento delle palpebre verso l'esterno), all'interessamento del cuoio capelluto, all'intensità del prurito e dei fenomeni di intolleranza al calore, sono stati descritti numerosi fenotipi. Sono state identificate alcune mutazioni del gene che codifica per la transglutaminasi 1 che mappa sul cromosoma 14. Inoltre è stato identificato un altro gene-malattia sul cromosoma 2. *Autore: Dott. C. Blanchet-Bardon (marzo 2002)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare dell'eritrodermia congenita ittiosiforme**Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco**Diagnosi molecolare dell'ittiosi lamellare**Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco**Associazioni**

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Ittiosi lamellare, forma classica

Vedere: Ittiosi lamellare

Ittiosi legata all'X

ORPHA461

MIM: 300001

L'ittiosi legata all'X è una forma rara di ittiosi a trasmissione recessiva legata al cromosoma X. Le femmine sono portatrici sane e la malattia si sviluppa solo nei maschi. Si manifesta fin dai primi giorni di vita con una desquamazione prolungata nel neonato. Le squame sono spesso grigiastre o nerastre. Non interessano le grandi pieghe, il palmo delle mani e le piante dei piedi, ma si localizzano sulle parti laterali del viso. Sono frequenti le alterazioni del metabolismo lipidico e il ritardo pu-

berale. Durante la gravidanza, il tasso di estriolo resta basso anche dopo somministrazione di ADH solfato. Si stima che in questi pazienti il carcinoma del testicolo sia dieci volte più frequente rispetto alla popolazione generale. *Autore: Dott. C. Blanchet-Bardon (marzo 2002)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica molecolare dell'ittiosi legata all'X

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'ittiosi legata all'X (gene STS)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi di citogenetica molecolare del deficit di steroidosolfatasi

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. LENZINI Elisabetta, Pr. ZACCHELLO Franco

Diagnosi di citogenetica molecolare dell'ittiosi legata all'X

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE

Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi di citogenetica molecolare del deficit di steroidosolfatasi

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare dell'ittiosi legata all'X (gene STS)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi di citogenetica molecolare dell'ittiosi legata all'X (gene STS)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Diagnosi molecolari dell'ittiosi legata all'X (gene STS)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. RENIERI Alessandra

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Ittiosi neonatale - colangite sclerosante ORPHA59303

MIM: 607626

L'ittiosi neonatale - colangite sclerosante (sindrome NISCH) è una sindrome da ittiosi complessa molto rara, caratterizzata da ipotricosi del cuoio capelluto, alopecia cicatrizzante,

ittiosi e colangite sclerosante. Fino ad oggi sono stati descritti meno di 10 pazienti (nati da consanguinei appartenenti a famiglie marocchine non imparentate tra loro e da famiglie svedesi). L'ittiosi si presenta con squame bianche diffuse che risparmiano le pieghe cutanee e si associa a ipotricosi del cuoio capelluto, alopecia cicatrizzale, e ciglia/sopracciglia rade. Tutti i pazienti presentano una colangite sclerosante neonatale con ittero e prurito, epatomegalia e colestasi biochimica. Nell'insieme, il quadro clinico simula quello dell'atresia biliare (si veda questo termine). Possono essere presenti anche ipertensione portale, ostruzione del dotto biliare extraepatico e splenomegalia. Gli esami istologici mostrano una fibrosi massiva associata a proliferazione del dotto biliare. La vacuolizzazione dei leucociti è una caratteristica comune. La malattia epatica può avere espressione variabile, tra una malattia progressiva che evolve in un'insufficienza epatica e una regressione della colestasi. L'ittiosi si presenta con squame bianche diffuse, che risparmiano le pieghe cutanee, e si associa a ipotricosi del cuoio capelluto, alopecia cicatrizzale e sopracciglia/ciglia rade. Altri segni clinici sono l'oligodonzia, l'ipodonzia e la displasia dello smalto. La sindrome NISCH è dovuta a mutazioni del gene CLDN1 che codifica per la proteina di giunzione claudina-1 e ha una trasmissione autosomica recessiva. La diagnosi si basa sui segni clinici, biochimici e istologici. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Dorfman-Chanarin e con le altre forme sindromiche di ittiosi (si vedano questi termini). La terapia ha l'obiettivo di migliorare i sintomi e la sopravvivenza. Il trapianto del fegato rimane il solo trattamento efficace in caso di insufficienza epatica. L'ittiosi deve essere presa in carico con l'idratazione della cute (applicazioni topiche di creme e oli emollienti), retinoidi ed esposizione alla luce del sole. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Ittiosi - ritardo mentale - nanismo - anomalie renali

ORPHA2278

MIM: 242530

Questa sindrome è caratterizzata da ittiosi congenita non bollosa, ritardo mentale, nanismo e insufficienza renale. È stata descritta in 4 membri di una famiglia iraniana. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

J

JWS

Vedere: Sindrome di Jackson-Weiss

K

Kerion celsi

ORPHA499

Il Kerion celsi è una tigna infiammatoria e suppurativa che si insedia nella nuca, nel cuoio capelluto o nella barba, ma anche sulla pelle glabra; è caratterizzata da una o due lesioni rotonde, prive di peli, rilevate e disseminate di pustole follicolari. I funghi responsabili sono di origine animale: *Trichophyton mentagrophytes* (cavalli, topi), *Trichophyton ochraceum* o *Trichophyton verrucosum* (bovini). La guarigione è spontanea nell'arco di alcune settimane, ma può esitare in un'alopecia cicatriziale definitiva: ne deriva l'importanza di un trattamento precoce sistemico efficace. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).



Labiopalatoschisi - anomalia del pollice - microcefalia

Vedere: Sindrome di Juberg-Hayward

Labiopalatoschisi - cardiopatia - malrotazione intestinale

Vedere: Sindrome di Kapur-Toriello

Labiopalatoschisi - ectrodattilia

Vedere: Sindrome di Lewis-Pashayan

Labiopalatoschisi - sordità - lipoma sacrale

ORPHA2003

MIM: 223200

Questa sindrome è caratterizzata da labiopalatoschisi, sordità neurosensoriale profonda e lipoma sacrale. È stata descritta in 2 fratelli di origine cinese nati da genitori consanguinei. Altre anomalie consistevano nella presenza di appendici sui talloni e sulle cosce, un meningocele sacrale anteriore e la dislocazione dell'anca. La trasmissione è probabilmente autosomica o recessiva legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Labiopalatoschisi - fistola del labbro inferiore

Vedere: Sindrome di Van der Woude

Labioschisi - retinopatia

ORPHA1995

Sono stati descritti 2 fratelli con schisi labiale e retinopatia progressiva, caratterizzata come distrofia dei coni e dei bastoncelli. Erano figli di una coppia di consanguinei e anche il terzo figlio presentava labioschisi, senza anomalie oculari. L'associazione potrebbe essere trasmessa con modalità autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lagoftalmo - labiopalatoschisi

Vedere: Sindrome blefaro-cheilo-dentale

Laminopatia associata a sindrome/miopia metabolica grave

Vedere: Laminopatia, tipo Decaudain-Vigouroux

Laminopatia, tipo Decaudain-Vigouroux

ORPHA137871

MIM: 151660

La laminopatia tipo Decaudain-Vigouroux è caratterizzata da alterazioni metaboliche gravi (resistenza all'insulina o iperinsulinemia, ipertrigliceridemia con HDL-colesterolo basso, e alterata tolleranza al glucosio), ipertrofia muscolare, miopia

o debolezza. Finora sono stati riportati 9 casi. Due pazienti mostravano anche disturbi della conduzione cardiaca. La sindrome è dovuta a mutazioni nel residuo 482 del gene LMNA. A differenza delle altre forme di laminopatia da mutazioni del gene al residuo 482 del gene LMNA, la laminopatia di tipo Decaudain-Vigouroux non si associa a lipoatrofia clinicamente evidente. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Laproschisi

Vedere: Gastroschisi

Laproschisi laterale - anomalie degli arti

ORPHA2369

Il complesso anomalie dell'involucro del corpo e degli arti (LBWC) è caratterizzato da gravi anomalie congenite multiple del feto: esencefalia/encefalocele, schisi addominale e/o del torace (difetti della parete anteriore del corpo) e difetti degli arti, con o senza schisi facciali. Sono stati descritti circa 250 casi. I segni clinici variano considerevolmente e comprendono difetti degli arti e malformazioni viscerali (95% dei casi), anomalie della colonna vertebrale, agenesia del diaframma, atresia intestinale e agenesia renale. La LBWC si associa di solito a cordone ombelicale corto, inserzione addominale della placenta, persistenza del celoma extraembrionale, malformazioni anorettali, anomalie urogenitali, meningomielocele lombosacrale e cifoscoliosi. Lo spettro di segni della LBWC è compreso nella sequenza delle bande amniotiche (si veda questo termine), che è caratterizzata prevalentemente da difetti craniofacciali, schisi facciali, bande e/o aderenze amniotiche. Al momento non è stato chiarito se queste due condizioni rappresentino la stessa malattia. L'eziologia della LBWC non è nota. Il cariotipo è normale e non sono state riscontrate correlazioni con il sesso, l'età parentale e gli agenti teratogeni. Le teorie più accreditate suggeriscono un'origine estrinseca da rottura amniotica precoce, oppure un'origine vascolare da incidente vascolare precoce durante lo sviluppo embrionale. Sono stati documentati singoli casi di ricorrenza familiare. La diagnosi si basa sui segni clinici. La diagnosi prenatale precoce è possibile con l'ecografia e può essere seguita dall'interruzione medica della gravidanza. La LBWC deve essere differenziata dalla gastroschisi (si veda questo termine), che ha una prognosi migliore. La LBWC è fatale; il decesso avviene durante il periodo prenatale o neonatale. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lassità articolare familiare

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 11

Latosterolosi

ORPHA46059

MIM: 607330

La latosterolosi è un difetto congenito della biosintesi del colesterolo, dovuto al deficit della 3-beta-idrossisteroide-delta-5 desaturasi (SC5D), associato a malformazioni, ritardo mentale ed epatopatia. La latosterolosi è stata osservata in 2 pazienti. Il primo caso era una ragazza con anomalie congenite multiple, tra cui la microcefalia, dismorfismi facciali, polidattilia postassiale al piede sinistro, sindattilia tra il II e il IV dito e il V e il VI dito soprannumerario del piede, ritardo psicomotorio grave, ipotonia assiale ed epatopatia. Il secondo caso è stato identificato retrospettivamente attraverso un'analisi biochimica su colture di fibroblasti di un paziente

deceduto. Il paziente presentava opacità corneali, ipertrofia gengivale, polidattilia postassiale bilaterale, sindattilia tra il II e il III dito del piede, epatosplenomegalia e anomalie dei genitali, associati a sintomatologia neurologica, comprese le mioclonie, la demielinizzazione della sostanza bianca e le calcificazioni cerebrali. La diagnosi di latosterolosi si basa sull'evidenza, attraverso la spettrometria di massa con gascromatografia, di elevati livelli di latosterolo nel plasma e nelle cellule; sullo studio della biosintesi del colesterolo nei fibroblasti coltivati, che dimostra un blocco metabolico nella conversione del latosterolo in 7-deidrocolesterolo; sullo studio di SC5D nei fibroblasti coltivati, che dimostra un deficit dell'attività di questo enzima; sull'analisi delle mutazioni nel gene SC5D. È possibile la diagnosi prenatale. *Autore: Dott. G. Parenti (febbraio 2005)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

LBSL

Vedere: Leucoencefalopatia con coinvolgimento del tronco cerebrale e del midollo spinale - livelli elevati di lattato

LCAD

ORPHA99900

MIM: 201460

Vedere: Deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena molto lunga

LDD

Vedere: Malattia di Lhermitte-Duclos

Legionellosi

ORPHA549

La legionellosi, o malattia del legionario, è una forma abbastanza comune di polmonite grave causata dalla *Legionella*, una specie batterica diffusa dall'acqua. La legionellosi è trasmessa dall'inhalazione delle legionelle presenti nelle acque contaminate. La *Legionella pneumophila* sierogruppo 1 è responsabile di oltre l'80% dei casi nella maggior parte dei Paesi. Nel 2005 sono stati riportati in Francia più di 1.500 casi. La diagnosi iniziale si basa sulla ricerca degli antigeni nelle urine. Il tasso di mortalità della legionellosi dipende dalla rapidità con la quale viene somministrata una terapia antibiotica adeguata. I macrolidi (eritromicina o azitromicina per via endovenosa, preferibile all'eritromicina per le migliori proprietà farmacodinamiche) e i fluorochinoloni (levofloxacina) sono gli antibiotici di prima scelta per il trattamento della legionellosi grave. *Autori: Dott. S. Jarraud e Prof. J. Etienne (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Leiomiomi uterini e cutanei multipli

Vedere: Leiomiomatosi familiare

Leiomiomatosi diffusa - sindrome di Alport legata all'X

ORPHA1018

MIM: 308940

In alcune famiglie e in pazienti isolati con sindrome di Alport (SA) (circa il 5%), con mutazione dimostrata nel gene della catena alfa-5 del collagene tipo IV (COL4A5), è stata riportata l'associazione con la leiomiomatosi dell'esofago, dell'albero bronchiale e dei genitali femminili. La leiomiomatosi diffusa è una rara condizione clinica, caratterizzata da proliferazione cellulare della muscolatura liscia dei genitali femminili, dell'albero tracheobronchiale e, soprattutto, dell'esofago, sia nei maschi che nelle femmine. Questa malattia è grave, sia nei maschi che nelle femmine, mentre il coinvolgimento renale è più lieve nelle femmine, come nella sindrome di Alport legata all'X, senza leiomiomatosi. Le femmine affette presentano ipertrofia del clitoride, coinvolgimento delle grandi labbra e dell'utero. Alcuni ricercatori hanno dimostrato che le catene alfa-5 e alfa-6 del collagene tipo IV, che sono normalmente espresse nella membrana basale delle cellule del muscolo liscio dell'esofago, sono assenti nei leiomiomi provenienti dai pazienti con sindrome di Alport e leiomiomatosi esofagea diffusa. Il meccanismo della proliferazione cellulare, che causa i leiomiomi, non è ancora noto. *Autore: Dott. A. Sessa (aprile 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Leiomiomatosi familiare

ORPHA523

MIM: 150700

La leiomiomatosi familiare consiste nella presenza di leiomiomi cutanei multipli in diversi soggetti della stessa famiglia. I leiomiomi sono neoplasie benigne dei tessuti molli che originano dalla muscolatura liscia. Questa rara sindrome si trasmette di solito con modalità autosomica dominante e può associarsi a tumori in altri organi. La sede più comune delle lesioni cutanee è l'arto superiore, ma possono essere interessate anche le estremità inferiori, il tronco e il viso. Ogni singola lesione si manifesta come un nodulo, a forma di pisello, dermico, color carne, che può essere doloroso al tatto e alla pressione. Il numero dei tumori aumenta gradualmente negli anni. Le patologie più comuni presenti negli organi viscerali sono i leiomiomi uterini e il carcinoma renale. Il gene-malattia è HLRCC (leiomiomi ereditari e cancro delle cellule renali), che mappa sul cromosoma 1q42.3-43. Il gene codifica per l'enzima mitocondriale fumarato-idratasi. Può essere utile l'escissione chirurgica o l'ablazione dei leiomiomi cutanei. Sono consigliati esami urologici e ginecologici cadenzati nel tempo. *Autore: Dott. J. Smolle (marzo 2004)*.

Vedere: Carcinoma familiare delle cellule renali

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Leiomiomatosi familiare con carcinoma renale

Vedere: Leiomiomatosi familiare

Leiomiomi cutanei multipli familiari

Vedere: Leiomiomatosi familiare

Leishmaniosi

ORPHA507

MIM: 608207

Le leishmaniosi sono un gruppo di parassitosi dovute a diverse specie di protozoi del genere *Leishmania*, trasmesse dagli insetti (flebotomi). Si distinguono clinicamente le forme cutanee e cutaneomucose dalla leishmaniosi viscerale. La

leishmaniosi viscerale o Kala-Azar è diffusa nel bacino mediterraneo (compresa l'Europa), in India, in Cina, in Africa (soprattutto a est) e in Sudamerica. La sintomatologia si associa a febbre, anemia e splenomegalia. L'evoluzione è fatale in assenza di trattamento con derivati dell'antimonio, diamidine o anfotericina B. Le leishmaniosi cutanee e cutaneo-mucose sono diffuse nell'America intertropicale, in Africa e dal bacino mediterraneo fino all'India. I segni clinici sono variabili: le forme cutanee pure presentano un'unica ulcerazione crostosa che guarisce dopo un anno e lascia una cicatrice indelebile; le forme cutaneo-mucose estensive possono essere molto debilitanti se localizzate sul viso e mettere a rischio la vita del paziente. Il trattamento è identico a quello utilizzato per la leishmaniosi viscerale e può essere locale o generale a seconda dei casi. *Autore: Dott. L. Paris (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lentiginosi cardiomiopatica

Vedere: Sindrome LEOPARD

Leprecaunismo

ORPHA508

MIM: 246200

Il leprecaunismo è una malattia congenita molto rara da insulino-resistenza estrema (un gruppo di sindromi che comprende anche la sindrome di Rabson-Menshall, la sindrome da insulino-resistenza tipo A e la sindrome da insulino-resistenza tipo B acquisita; si vedano questi termini), che è caratterizzata da grave ritardo della crescita prenatale, che si accentua nella vita postnatale. È una condizione molto rara, con meno di un caso ogni milione di nati. Il leprecaunismo si associa a facies dismorfica caratteristica (che ricorda gli gnomi del folklore irlandese, i leprecauni), atrofia del tessuto adiposo sottocutaneo (lipoatrofia) e ipotrofia muscolare. Nelle giovani donne sono spesso presenti segni di virilizzazione. A livello biologico, si osservano episodi di ipo- e iperglicemia, con costante iperinsulinemia, espressione di uno stato di insulino-resistenza estrema. La malattia si trasmette come carattere autosomico recessivo. La sindrome è dovuta alle mutazioni omozigoti o eterozigoti composte del gene del recettore dell'insulina (INSR; 19p13.3-p13.2). La diagnosi richiede l'identificazione di una mutazione nei due alleli del gene-malattia. La diagnosi differenziale si pone con le altre forme di insulino-resistenza estrema. Può essere considerato il trattamento con IGF-1 (fattore di crescita simil-insulinico 1). In un caso, l'associazione con IGF-BP3 (proteina 3 che lega il fattore di crescita simil-insulinico) ha migliorato le attese di vita. La prognosi non è certa, la crescita è gravemente compromessa e le attese di vita raramente superano i due mesi. *Autore: Prof. J. Capeau (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Leptospirosi

ORPHA509

La leptospirosi è un'antropozoonosi causata da batteri spirillariformi che appartengono alla specie *Leptospira*. La leptospirosi è una zoonosi diffusa, a distribuzione mondiale, che viene considerata uno dei maggiori problemi di sanità pubblica nei Paesi in via di sviluppo del sud-est asiatico e del Sudamerica. Le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indicano che ogni anno si verificano oltre 500.000 casi di leptospirosi grave, con un tasso di mortalità del 10%. Tuttavia, l'incidenza in Europa è molto inferiore, con meno di 500 casi diagnosticati ogni anno. Gli animali ospiti (in genere i roditori) eliminano le leptospire con l'urina. La contaminazione umana avviene per contatto cutaneo o mucoso con acqua dolce infetta. Il periodo di incubazione dura circa 10 giorni. I segni iniziali dell'infezione comprendono la febbre, associata a tremore e a dolori (mialgia, cefa-

lee e dolori addominali). La malattia progredisce per diversi giorni con una gravità che varia dai sintomi simili a quelli influenzali all'insufficienza multisistemica a evoluzione rapida, che mette a rischio la vita del paziente; il segno più caratteristico è l'epatonefrite. Possono essere anche presenti ittero intenso, insufficienza renale, sintomi neurologici, interessamento respiratorio, miocardite, epatomegalia dolorosa associata a splenomegalia ed emorragie. Gli esami di laboratorio rivelano iperleucocitosi dei granulociti polimorfonucleati, colestasi che in alcuni casi è grave e isolata (con o senza citolisi limitata) e, occasionalmente, rhabdmiolisi e trombocitopenia. La diagnosi si basa sulle analisi delle colture di sangue in terreno specifico EMJH. L'isolamento dei ceppi nelle urine è problematico e può essere effettuato solo sui campioni freschi. Le analisi mediante PCR dei campioni di sangue e di urina (freschi o fissati in formalina) possono essere utili per identificare il DNA delle leptospire e consentono di ottenere una diagnosi precoce nella prima settimana successiva all'esordio della malattia. Tuttavia, la diagnosi della leptospirosi è spesso tardiva, a causa della variabilità della sintomatologia, che può comprendere una sindrome simil-influenzale fino all'insufficienza renale. I sintomi sono simili a quelli presenti in molte altre malattie, compresa la febbre dengue e la malaria. Le leptospire rispondono alla penicillina G e pertanto il trattamento si basa sulla somministrazione di antibiotici. La terapia antibiotica offre alcuni benefici, ma deve essere somministrata durante il primo stadio della malattia. La prevenzione della malattia prevede la derattizzazione e l'uso di precauzioni adeguate. In alcuni Paesi, come la Francia, è disponibile la vaccinazione, limitatamente ai lavoratori a rischio, come ad esempio gli addetti alla gestione della rete fognaria. *Autori: Dott. D. Postic e Dott. M. Picardeau (ottobre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lesioni ad anello del cranio, forma familiare

Vedere: Lesioni ad anello del cuoio capelluto - fragilità ossea

Lesioni ad anello del cuoio capelluto - fragilità ossea

ORPHA85192

MIM: 126550

Questa sindrome è caratterizzata da lesioni osteosclerotiche o iperostotiche a forma di "ciambella" sulla volta del cranio. I segni clinici comprendono protuberanze sul cranio, fratture patologiche multiple, tassi elevati di fosfatasi alcalina sierica e carie dentali. È stata osservata in circa 20 soggetti. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Leucemia a cellule capellute

ORPHA58017

La leucemia a cellule capellute (LCC) è una rara forma di leucemia caratterizzata dalla presenza di linfociti B anomali nel midollo osseo, nella milza e nel sangue periferico. Si tratta di una leucemia linfatica cronica (LLC) a evoluzione lenta. Il nome deriva dalla forma anomala dei linfociti, che sono caratterizzati da prolungamenti simili ai capelli. La LCC rappresenta il 2% di tutti i casi di leucemia, l'incidenza annua è stata stimata in 1/500.000, con un rapporto maschio/femmina di 5:1; si presenta di solito nelle persone di mezza età o negli adulti anziani (l'età media all'esordio è 55 anni). I sintomi della LCC dipendono dall'anomala produzione di cellule emopoietiche. La produzione limitata di globuli rossi causa anemia, la produzione ridotta di globuli bianchi aumenta il rischio di infezioni e il numero ridotto di piastrine è responsabile di emorragie o

di ematomi. La sensazione di peso all'addome è un sintomo comune secondario all'epatosplenomegalia. La splenomegalia è presente in quasi tutti i pazienti ed è considerata molto significativa in circa l'80% dei casi. L'epatosplenomegalia associata a una leggera disfunzione epatica si osserva nel 20% dei casi, la linfadenopatia nel 10% dei casi. Le complicazioni comprendono le infezioni ricorrenti, le emorragie, l'anemia e la rottura splenica. L'eziologia non è nota. Possibili fattori di rischio sono l'anamnesi familiare positiva per i tumori ematologici, l'origine ebraica ashkenazita, l'anamnesi remota personale positiva per un tumore e la pregressa esposizione alle radiazioni, a sostanze chimiche e alla segatura. La diagnosi si basa sull'esame obiettivo, sulle analisi del sangue, sulla biopsia del midollo osseo e sulla TAC. La LCC può essere trattata con chemioterapia (2-clorodeossadenosina, pentostatina) o con terapie biologiche (interferone alfa, rituximab). Nel 2004, la cladribina è stata designata dall'Unione Europea come farmaco orfano adatto al trattamento della LCC ed ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio. Nel 90% dei casi la chemioterapia permette una completa o parziale remissione della malattia. La splenectomia può essere utile nei pazienti affetti da infezioni incontrollabili. In alcuni casi, la malattia è caratterizzata da un'evoluzione talmente lenta e lieve da non necessitare di alcun tipo di trattamento, rimanendo stabile per molti anni. Molti pazienti convivono per 10 o più anni con la malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica
ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Leucemia acuta linfoblastica da precursori di cellule B

ORPHA99860

MIM: 613065

Laboratori

Diagnosi molecolare della leucemia linfatica acuta a cellule B

Biodiversity, BRESCIA

Dr. ALBAROSA Ruth, Dr. MANTERO Giovanni

Leucemia acuta linfoblastica da precursori di cellule T

ORPHA99861

MIM: 186770

Vedere: Leucemia linfoblastica acuta

Leucemia acuta megacarioblastica

ORPHA518

La leucemia acuta mieloblastica (LMA) appartiene al gruppo delle neoplasie maligne del midollo osseo che interessano i precursori mieloidi dei globuli bianchi. La leucemia acuta megacarioblastica (LMA-M7) è un tipo raro di LMA pediatrica. Tuttavia, la malattia è rara e rappresenta approssimativamente l'1% di tutte le leucemie dell'infanzia, con un'incidenza di 0,5 per milione per anno. Nei bambini con sindrome di Down la LMA-M7 è il tipo più frequente di LMA. I sintomi possono essere aspecifici: astenia, pallore, febbre, vertigini e sintomi respiratori. Sintomi più specifici sono i lividi e/o le emorragie (eccessive), i difetti della coagulazione (DIC), i segni neurologici e l'iperplasia gengivale. La diagnosi si basa sull'analisi del sangue, sull'aspirato del midollo osseo per le analisi citochimiche, immunologiche e citogenetiche e sull'esame del liquido cerebrospinale. Il trattamento comprende la chemioterapia intensiva a base di cocktail di farmaci e, in casi selezionati, l'allotraspianto di midollo osseo. Nonostante ciò, la prognosi della LMA resta riservata, con una sopravvivenza totale del 35-60%. I pazienti con LMA-M7 hanno una prognosi infausta, ad eccezione dei bambini con la sindrome

di Down. Sono necessari nuovi protocolli terapeutici per aumentare le possibilità di guarigione da questa grave malattia. *Autore: Dott. A. C. Verschuur (maggio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica molecolare delle leucemie acute

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, GENOVA

Dr. FUGAZZA Giuseppina, Pr. SESSAREGO Mario

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della leucemia acuta megacarioblastica

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA

Pr. BERNASCONI Paolo, Dr. BONI Marina, Dr. CARESANA Marilena, Dr. CAVIGLIANO Paola Maria

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della leucemia acuta megacarioblastica

Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLIO (TO)

Dr. CASORZO Laura, Dr. RISIO Mauro

Diagnosi citogenetica molecolare delle leucemie mieloidi acute

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi (geni BCR, ABL1, JAK2, PML, RARA, AML1 e ETO)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Leucemia acuta mieloblastica, tipo 4

Vedere: Leucemia acuta mielomonocitica

Leucemia acuta mieloblastica, tipo 5

Vedere: Leucemia acuta monoblastica/monocitica

Leucemia acuta mieloblastica, tipo 6

Vedere: Eritroleucemia

Leucemia acuta mieloblastica, tipo 7

Vedere: Leucemia acuta megacarioblastica

Leucemia acuta mioide

Vedere: Leucemia acuta non linfoblastica

Leucemia acuta mielomonocitica

ORPHA517

MIM: 602439

La leucemia acuta mieloblastica (LMA) appartiene al gruppo delle neoplasie maligne del midollo osseo che coinvolgono i precursori mieloidi dei globuli bianchi. La leucemia acuta mielomonocitica (LMA-M4) è un tipo frequente di LMA pediatrica.

Tuttavia, la malattia è rara e rappresenta approssimativamente il 3% di tutte le leucemie dell'infanzia, con un'incidenza di 1,1-1,7 per milione per anno. I sintomi possono essere aspecifici: astenia, pallore, febbre, vertigini e sintomi respiratori. Sintomi più specifici sono i lividi e/o le emorragie (eccessive), i difetti della coagulazione (DIC), i segni neurologici e l'iperplasia gengivale. La diagnosi si basa sulle analisi del sangue, sull'aspirato del midollo osseo per le analisi citochimiche, immunologiche e citogenetiche e sull'esame del liquido cerebrospinale. Nella LMA-M4 si può osservare l'inversione del cromosoma 16. Il trattamento comprende la chemioterapia intensiva a base di cocktail di farmaci e, in casi selezionati, l'allografto del midollo osseo. Nonostante ciò la prognosi per la LMA rimane riservata, con una sopravvivenza totale del 35-60%. I bambini con LMA-M4 portatori dell'inversione del 16 hanno una prognosi migliore (il 61% sopravvive dopo i 5 anni). Sono necessari nuovi protocolli terapeutici per aumentare le possibilità di guarigione da questa grave malattia. *Autore: Dott. A.C. Verschuur (maggio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica molecolare delle leucemie acute
Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, GENOVA
Dr. FUGAZZA Giuseppina, Pr. SESSAREGO Mario

Diagnosi citogenetica, molecolare e citogenetica molecolare della leucemia acuta mielomonocitaria
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. BERNASCONI Paolo, Dr. BONI Marina, Dr. CALATRONI Silvia, Dr. ROCCA Barbara

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della leucemia acuta mielomonocitaria
Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLO (TO)
Dr. CASORZO Laura, Dr. RISIO Mauro

Diagnosi citogenetica molecolare delle leucemie mieloidi acute
Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA
Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi
Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi
Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi (geni BCR, ABL1, JAK2, PML, RARA, AML1 e ETO)
Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS
FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica
ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Leucemia acuta monoblastica/monocitica ORPHA514

MIM: 151380

La leucemia acuta mieloblastica (LMA) appartiene al gruppo delle neoplasie maligne del midollo osseo che coinvolgono i precursori mieloidi dei globuli bianchi. La leucemia acuta monocitica (LMA-M5) è un tipo frequente di LMA nei bambini (<2 anni). Tuttavia, la malattia è rara e rappresenta approssimativamente il 2,5% di tutte le leucemie dell'infanzia, con un'incidenza di 0,8-1,1 per milione per anno. I sintomi possono essere aspecifici: astenia, pallore, febbre, vertigini e sintomi respiratori. Sintomi più caratteristici sono i lividi e/o le emorragie (eccessive), i difetti della coagulazione (DIC), i

segni neurologici e l'iperplasia gengivale. La diagnosi si basa sull'analisi del sangue, sull'aspirato del midollo osseo per le analisi citochimiche, immunologiche e citogenetiche e sull'esame del liquido cerebrospinale. Nella LMA-M5 si può osservare la traslocazione t(9;11). Il trattamento comprende la chemioterapia intensiva a base di cocktail di farmaci e, in casi selezionati, l'allografto di midollo osseo. Nonostante ciò, la prognosi per la LMA rimane riservata con una sopravvivenza totale del 35-60%. Sono necessari nuovi protocolli terapeutici per aumentare le possibilità di guarigione da questa grave malattia. *Autore: Dott. A.C. Verschuur (maggio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica molecolare delle leucemie acute
Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, GENOVA
Dr. FUGAZZA Giuseppina, Pr. SESSAREGO Mario

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della leucemia acuta monoblastica
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. BERNASCONI Paolo, Dr. BONI Marina, Dr. DAMBRUOSO Irene, Dr. ZAPPATORE Rita

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della leucemia acuta monoblastica
Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLO (TO)
Dr. CASORZO Laura, Dr. RISIO Mauro

Diagnosi citogenetica molecolare delle leucemie mieloidi acute
Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA
Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi
Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi
Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi (geni BCR, ABL1, JAK2, PML, RARA, AML1 e ETO)
Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS
FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica
ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Leucemia acuta non linfoblastica

ORPHA519

MIM: 252270

La leucemia acuta non linfoblastica (ANLL) o leucemia acuta mielocitica (AML) fa parte di un gruppo eterogeneo di malattie ematologiche con morfologia simile. Può essere definita come una proliferazione clonale disseminata delle cellule immature, che assomigliano alle cellule progenitrici ematopoietiche normali. L'incidenza nei bambini (<15 anni) è meno di 1/100.000. L'eziologia è sconosciuta, ma sono state identificate molte anomalie genetiche nelle cellule blastiche, il cui ruolo sarebbe importante nella trasformazione leucemica e nella proliferazione. Mutazioni puntiformi, traslocazioni o delezioni possono esitare in amplificazioni geniche, perdita di geni soppressori e dei loro prodotti, o produzione di proteine anomale. Alcune sindromi costituzionali, la più importante delle quali è la sindrome di Down, possono anche predisporre alla ANLL. In questi pazienti, il rischio di sviluppare una ANLL è 20 volte più elevato. Alcuni fattori tossici e alcuni farmaci, soprattutto quelli neoplastici, sono coinvolti nello sviluppo

della AML secondaria o indotta dalla terapia. Sono stati definiti otto sottotipi morfologici di ANLL (M0-M7), con diverse caratteristiche e prognosi, in base ai criteri del gruppo cooperativo francese-americano-britannico (FAB). I sintomi sono per lo più non specifici e comprendono febbre, malessere, pallore, emorragie, anche se un terzo dei pazienti presenta alcuni sintomi caratteristici da coinvolgimento extramidollare (cute, sistema nervoso centrale, regione retro-oculare, tessuto sottocutaneo). I dati di laboratorio più importanti sono la leucopenia o la leucocitosi con blasti periferici, l'anemia e la trombocitopenia. Il trattamento si basa sulla chemioterapia intensiva (antracicline e regimi basati su ARA-C), seguita dal trapianto di cellule staminali. Dato che il tasso di mortalità dovuto alle complicazioni è ancora alto, la terapia di supporto ha un ruolo importante nella presa in carico della ANLL. *Autore: Dott. A. Verdeguer (novembre 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della leucemia mieloblastica acuta (gene JAK2)

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA
Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi citogenetica molecolare delle leucemie acute

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, GENOVA
Dr. FUGAZZA Giuseppina, Pr. SESSAREGO Mario

Diagnosi citogenetica, molecolare e citogenetica molecolare della leucemia acuta mieloblastica, con maturazione

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. BERNASCONI Paolo, Dr. BONI Marina, Dr. CALATRONI Silvia, Dr. CAVIGLIANO Paola Maria

Diagnosi citogenetica, molecolare e citogenetica molecolare della leucemia acuta mieloblastica, senza maturazione

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. BERNASCONI Paolo, Dr. BONI Marina, Dr. CAVIGLIANO Paola Maria, Dr. DAMBRUOSO Irene

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della leucemia acuta mieloblastica senza maturazione

Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLO (TO)
Dr. CASORZO Laura, Dr. RISIO Mauro

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della leucemia acuta mieloblastica con maturazione

Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLO (TO)
Dr. CASORZO Laura, Dr. RISIO Mauro

Diagnosi molecolare della leucemia mieloblastica acuta (gene JAK2)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Diagnosi citogenetica molecolare delle leucemie mieloidi acute

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA
Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERRONA
Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della leucemia acuta mieloide

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI
Dr. CAVALIERE Maria Luigia, Dr. VICARI Laura

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi (geni BCR, ABL1, JAK2, PML, RARA, AML1 e ETO)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERRONA
Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Leucemia granulocitica cronica

Vedere: Leucemia mieloide cronica

Leucemia linfoblastica acuta

ORPHA513

MIM: 186770

La leucemia linfoblastica acuta (LAL) è una proliferazione maligna delle cellule linfoidi, che vengono bloccate in uno stadio precoce della differenziazione. La LAL rappresenta il 75% di tutti i casi di leucemia infantile. La LAL viene diagnosticata ogni anno in circa 3.000 bambini negli Stati Uniti e in 5.000 bambini in Europa. Il picco di incidenza si raggiunge tra i 2 e i 5 anni di vita. La LAL può essere sia asintomatica sia acuta ed è caratterizzata da emorragie, che possono essere letali, infezioni o episodi di insufficienza respiratoria. Sebbene la LAL colpisca essenzialmente il midollo osseo e il sangue periferico, le cellule anomale possono infiltrare anche altri tessuti o organi. I sintomi più frequenti sono le linfoadenopatie, l'epatomegalia, la febbre, le emorragie e i dolori ossei. La maggior parte dei casi presenta anomalie genetiche e cromosomiche nei geni che svolgono una significativa funzione di controllo sulla popolazione cellulare linfocitaria. La traslocazione più comune della LAL, t(12;21), si accompagna a una buona prognosi. La LAL è eterogenea dal punto di vista biologico. Pertanto, al fine di stabilire la diagnosi o di escludere altre anomalie del midollo osseo di natura diversa e, per classificare i diversi sottotipi della LAL, è necessario che i linfoblasti leucemici siano caratterizzati utilizzando criteri genetico-molecolari, biochimici, citogenetici, immunologici e morfologici. Le alterazioni biochimiche comprendono l'iperleucocitosi correlata alla presenza di un abnorme numero di linfoblasti in circolo, l'anemia e la trombocitopenia. La diagnosi viene posta in base ai risultati della biopsia del midollo osseo, che evidenzia l'infiltrazione da parte delle cellule leucemiche. I protocolli di chemioterapia adottati a livello internazionale hanno quattro obiettivi principali: l'induzione, al fine di ottenere una remissione completa; la terapia preventiva, per evitare il coinvolgimento del sistema nervoso centrale; il consolidamento/reinduzione; la terapia di mantenimento. Sebbene non esista un protocollo condiviso circa la presa in carico delle ricadute, spesso vengono presi in considerazione cicli di chemioterapia ad alto dosaggio e il trapianto di cellule staminali. Nel 2006, la clofarabina ha ottenuto dall'Unione Europea l'autorizzazione all'immissione in commercio come farmaco orfano per il trattamento di seconda scelta dei pazienti affetti da LAL pediatrica. Il dasatinib, un nuovo inibitore della tirosinchinasi, si è dimostrato un'opzione terapeutica sicura ed efficace per gli adulti affetti da LAL positiva al cromosoma Philadelphia e resistenti o intolleranti all'imatinib. Sono in corso sperimentazioni cliniche di questo inibitore nella popolazione pediatrica. Il trattamento richiede alti livelli di organizzazione, capacità e conoscenze, per stratificare i pazienti in base al livello del rischio e per fornire una terapia adeguata. L'aumento del tasso di sopravvivenza dei bambini di età inferiore ai 15 anni è stato significativo, passando da meno del 10% nei primi anni '60 a circa il 75% alla fine degli anni '90. Tuttavia, i risultati sono molto più scoraggianti nei Paesi con risorse limitate, dove vive circa l'80% della popolazione infantile. *Autori: Dott. V. Conter, Dott. C. Rizzari, Dott. M. Citterio, Dott. A. Sala, Dott. R. Chiesa e Prof. A. Biondi (agosto 2007)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica molecolare delle leucemie acute

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, GENOVA
Dr. FUGAZZA Giuseppina, Pr. SESSAREGO Mario

Diagnosi molecolare, citogenetica e citogenetica molecolare della leucemia acuta linfoblastica

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. BERNASCONI Paolo, Dr. BONI Marina, Dr. CALATRONI Silvia, Dr. CAVIGLIANO Paola Maria

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della leucemia acuta linfoblastica

Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLO (TO)
Dr. CASORZO Laura, Dr. RISIO Mauro

Diagnosi citogenetica molecolare delle leucemie acute linfoblastiche a cellule B e T

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi citogenetica della leucemia acuta linfoblastica

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi molecolare delle malattie linfoproliferative della linea B e T

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare della leucemia acuta linfoblastica

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della leucemia acuta linfoblastica

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI
Dr. CAVALIERE Maria Luigia, Dr. VICARI Laura

Diagnosi molecolari dei linfomi (gene BCL2)

Azienda Ospedaliera "Infermi", RIMINI
Dr. BAGLI Laura, Dr. INNOCETA Anna Maria, Pr. RAVAIOLI Alberto

Diagnosi molecolare della leucemia acuta linfoblastica (geni BCR, ABL1, BCL1 e BCL2)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Leucemia linfocitica acuta

Vedere: Leucemia linfoblastica acuta

Leucemia linfocitica cronica a cellule T

Vedere: Leucemia linfocitica granulata a grandi cellule T

Leucemia linfocitica cronica delle cellule B

ORPHA67038

MIM: 109543

Laboratori**Diagnosi molecolare e di citogenetica molecolare della leucemia linfocitica cronica (riarrangiamento BCR/ABL)**

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA
Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMÌ Corrado

Diagnosi citogenetica molecolare della leucemia linfocitica cronica

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA
Dr. MONTALDI Anna

Diagnosi citogenetica molecolare della leucemia linfocitica cronica

Azienda USL RMA - Centro per la Salute della Donna S. Anna, ROMA

Dr. GELLI Gian Franco, Dr. IACOBELLI Nadia, Dr. MUZI Maria Cristina, Dr. RASO Barbara

Leucemia linfocitica granulata a grandi cellule T

ORPHA86872

La leucemia linfocitica granulata a grandi cellule T (leucemia GLG a cellule T) è un tumore maligno di tipo linfoproliferativo, che si sviluppa a partire dalla linea delle cellule T mature (CD3+). Nei Paesi occidentali rappresenta il 2-5% di tutte le malattie linfoproliferative, con un'incidenza annua di 1 ogni 250.000. L'età media alla diagnosi è 60 anni (il rapporto maschio/femmina è 1:1), ma possono essere colpite persone di tutte le età. La leucemia GLG a cellule T è caratterizzata da neutropenia, anemia e/o trombocitopenia e modesta linfocitosi. Al momento della diagnosi, circa un terzo dei pazienti è asintomatico. I sintomi iniziali dipendono dalla neutropenia e dalle infezioni batteriche ricorrenti, che colpiscono di solito la cute, l'orofaringe e la regione perirettale. Possono essere presenti anche sepsi o polmonite, mentre le infezioni opportunistiche sono rare. È comune un quadro di affaticamento cronico. Nel 20-30% dei casi si riscontrano febbre, sudorazione notturna e perdita di peso. È frequente una modesta splenomegalia, mentre l'epatomegalia e la linfadenopatia sono rare. La leucemia GLG a cellule T si associa spesso ad altre malattie (di solito autoimmuni). L'eziologia non è nota. Sono in corso ricerche sul ruolo patogenetico della stimolazione antigenica esogena cronica, delle infezioni retrovirali e dell'inibizione apoptotica. La diagnosi si basa sulla linfocitosi GLG, sul riscontro di un immunofenotipo caratteristico e sulla conferma della clonalità attraverso gli studi del riarrangiamento genico dei TCR beta e gamma. La diagnosi differenziale si pone con le malattie proliferative a cellule CD56+ e altre malattie associate alla proliferazione GLG reattiva (tumori solidi, malattie del tessuto connettivo, sindrome da emofagocitosi, porpora trombocitopenica idiopatica, linfoma non-Hodgkin - si veda questo termine - e infezioni virali). Quando la leucemia GLG a cellule T si associa all'artrite reumatoide, può essere difficile differenziarla dalla sindrome di Felty (artrite reumatoide, neutropenia e splenomegalia; si vedano questi termini). Gli agenti immunosoppressori rappresentano la terapia di prima scelta (metotrexato, ciclofosfamide, ciclosporina). Altri trattamenti comprendono il cloramfenicolo, i corticosteroidi, la deossicoformicina, i fattori di crescita ematopoietici e l'alemtuzumab; i risultati sono molto variegati. L'uso di antibiotici profilattici può essere utile. Dovrebbero essere tenuti sotto attenta osservazione i pazienti affetti dalla forma latente della malattia. Alcuni pazienti non presentano sintomi per periodi superiori ai cinque anni. La sopravvivenza media supera i dieci anni. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Leucemia LLG a cellule T

Vedere: Leucemia linfocitica granulata a grandi cellule T

Leucemia mieloblastica acuta, tipo 3

Vedere: Leucemia promielocitica acuta

Leucemia mielogena cronica

Vedere: Leucemia mieloidica cronica

Leucemia mieloide acuta con t(15;17) (q22;q12); (PML/RARalpha) e varianti

Vedere: Leucemia promielocitica acuta

Leucemia mieloide cronica

ORPHA521

MIM: 608232

La leucemia mieloide cronica (LMC) è la malattia mieloproliferativa più comune, che riguarda il 15-20% dei casi di leucemia. L'incidenza annuale è stata stimata in 1-1,5/100.000 e la prevalenza in 1/17.000. La malattia evolve caratteristicamente in tre fasi: una fase cronica (LMC-FC), una fase di accelerazione (LMC-FA) e una fase blastica (LMC-FB). Nella maggior parte dei casi, i pazienti vengono diagnosticati durante la fase cronica e possono essere asintomatici (la diagnosi viene posta attraverso l'analisi dei globuli bianchi nel sangue) o possono presentare affaticamento, anemia, perdita di peso, sudore notturno e splenomegalia. La LMC è caratterizzata dalla presenza del cromosoma Philadelphia, un'anomalia dovuta alla traslocazione bilanciata tra il cromosoma 9 e 22, t(9;22) (q34;q11.2). Questa traslocazione dà origine a una fusione genica BCR/ABL che codifica per una tirosinchinasi costitutivamente attiva. La LMC non sembra essere una malattia ereditaria e i fattori che predispongono alla malattia non sono noti. Sebbene il trapianto allogenico di midollo osseo sia considerato la sola opzione curativa, la prognosi per i pazienti è migliorata significativamente con lo sviluppo di imatinib mesilato. L'imatinib mesilato è un inibitore competitivo dell'attività della tirosinchinasi BCR/ABL e dal 2001 ha ottenuto dall'Unione Europea l'autorizzazione all'immissione in commercio come farmaco orfano per il trattamento della LCM. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare e citogenetica molecolare della leucemia mieloide cronica (riarrangiamento BCR/ABL)

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA
Dr. LAGANA Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi citogenetica molecolare della leucemia mieloide cronica

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, GENOVA
Dr. FUGAZZA Giuseppina, Pr. SESSAREGO Mario

Diagnosi molecolare delle sindromi mieloproliferative (gene JAK2)

Biodiversity, BRESCIA
Dr. ALBAROSA Ruth, Dr. MANTERO Giovanni

Diagnosi citogenetica, molecolare e citogenetica molecolare della leucemia mieloide cronica

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. BERNASCONI Paolo, Dr. BONI Marina, Dr. CALATRONI Silvia, Dr. ZAPPATORE Rita

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della leucemia mieloide cronica

Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLO (TO)
Dr. CASORZO Laura, Dr. RISIO Mauro

Diagnosi citogenetica molecolare delle leucemie mieloidi croniche, Ph positive e negative

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA
Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi citogenetica molecolare della leucemia mieloide cronica

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERRONA
Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi molecolare e citogenetica molecolare della leucemia mieloide cronica

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA
Dr. GUERCINI Nicola, Dr. MONTALDI Anna

Diagnosi molecolare della leucemia mieloide cronica

Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie" - Azienda Sanitaria di Matera (ASM), MATERA
Dr. GASCONE Agostino, Dr. DELL'EDERA Domenico

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della leucemia mieloide cronica

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI
Dr. CAVALIERE Maria Luigia, Dr. VICARI Laura

Diagnosi molecolare della leucemia mieloide cronica (geni BCR e ABL1)

Azienda Ospedaliera "Infermi", RIMINI
Dr. BAGLI Laura, Dr. INNOCETA Anna Maria, Pr. RAVAIOLI Alberto

Diagnosi di citogenetica molecolare della leucemia mieloide cronica

Azienda USL RMA - Centro per la Salute della Donna S. Anna, ROMA
Dr. GELLI Gian Franco, Dr. IACOBELLI Nadia, Dr. MUZI Maria Cristina, Dr. RASO Barbara

Diagnosi molecolare della leucemia mieloide cronica (geni BCR e ABL1)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERRONA
Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Leucemia promielocitica acuta

ORPHA520

MIM: 612376

La leucemia promielocitica acuta (APL) è un sottotipo di leucemia acuta non linfoblastica (ANLL), classificata come variante M3, secondo la classificazione francese-americana-britannica (FAB). Rappresenta il 5-15% delle ANLL che colpiscono i bambini. I sintomi sono non specifici, simili a quelli degli altri sottotipi di ANLL (febbre, malessere, pallore, emorragie). Tuttavia i pazienti presentano un rischio aumentato di emorragia, per una grave trombocitopenia, correlata a una ridotta produzione midollare e a un aumento di consumo. L'aumento di consumo è dovuto al rilascio del contenuto granulare dei promielociti; le analisi di laboratorio rivelano i segni della coagulazione intravasale disseminata. I precursori promielocitici presentano una specifica traslocazione reciproca tra i cromosomi 15 e 17 t(15;17), che determina la fusione del gene che codifica per il recettore alfa dell'acido retinoico (RAR-alfa) con un'unità trascrizionale, definita PML (che sta per leucemia promielocitica). Il gene fuso codifica per un recettore dell'acido retinoico anomalo, che danneggia la differenziazione dei promielociti. L'APL è curabile in oltre il 90% dei pazienti con acido transretinoico (ATRA), che induce la maturazione delle cellule leucemiche. Il trattamento consiste nella combinazione di chemioterapia (soprattutto antracicline) e ATRA, nonché di terapia di supporto. *Autore: Dott. A. Verdeguer (novembre 2003)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica molecolare delle leucemie acute

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, GENOVA
Dr. FUGAZZA Giuseppina, Pr. SESSAREGO Mario

Diagnosi citogenetica, molecolare e citogenetica molecolare della leucemia promielocitica

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. BERNASCONI Paolo, Dr. BONI Marina, Dr. CALATRONI Silvia, Dr. GIARDINI Ilaria

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della leucemia acuta promielocitica

Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLO (TO)
Dr. CASORZO Laura, Dr. RISIO Mauro

Diagnosi citogenetica molecolare delle leucemie mieloidi acute

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi molecolare e citogenetica molecolare della leucemia promielocitica

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA

Dr. GUERCINI Nicola, Dr. MONTALDI Anna

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare della leucemia acuta promielocitica (geni PML e RAR alpha)

Azienda Ospedaliera "Infermi", RIMINI

Dr. BAGLI Laura, Dr. INNOCETA Anna Maria, Pr. RAVAIOLI Alberto

Diagnosi molecolare delle leucemie mieloidi (geni BCR, ABL1, JAK2, PML, RARA, AML1 e ETO)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Leucinosi

ORPHA511

MIM: 248600

La leucinosi è una malattia degli aminoacidi a catena ramificata (leucina, isoleucina, valina), dovuta al deficit di alfa-chetodecarbossilasi. È trasmessa come carattere autosomico recessivo e comprende varie forme. La forma classica, a esordio nel periodo neonatale, si manifesta dopo 3-5 giorni di vita, con turbe dello stato di coscienza, rifiuto di bere e segni neurologici di intossicazione. In assenza di terapia, l'evoluzione è progressiva fino al coma profondo, in associazione a un caratteristico odore delle urine (sciropo d'acero). La forma subacuta, a esordio più tardivo, si manifesta con encefalopatia associata a ritardo mentale, ipotonia grave, retropulsione della testa e atrofia cerebrale a prognosi estremamente grave. La forma intermittente può esordire a ogni età e si manifesta con episodi di coma chetoacidotico recidivante. La forma tiamino-sensibile è molto rara e si caratterizza per la normalizzazione dei livelli di leucina, nell'arco di pochi giorni, dopo somministrazione di tiamina. In tutte queste forme, la diagnosi si basa sull'aumento nel plasma e nelle urine dei livelli di leucina, isoleucina e valina, in presenza di alloisoleucina, occasionalmente evidenziata solo durante le crisi, nelle forme intermittenti. La terapia d'urgenza della forma acuta si basa su interventi detossificanti meccanici (dialisi, emofiltrazione) e/o sulla dieta ipercalorica priva di aminoacidi ramificati, che deve essere mantenuta per tutta la vita. Qualunque variazione importante (anche se di breve durata) dei parametri biochimici può causare uno scompenso acuto, a volte mortale, quando si associa a ipertensione endocranica e sono interessati i gangli della base. La terapia a lungo termine prevede una dieta rigorosa con apporto ridotto di aminoacidi ramificati. È possibile la diagnosi prenatale. * Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica di leucinosi**

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica di leucinosi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle aminoacidopatie (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica della malattia delle urine a sciropo d'acero

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica di leucinosi (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA

Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica della leucinosi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della leucinosi

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica di leucinosi (dosaggio ammonio, aminoacidi plasmatici, acido orotico, acidi organici urinari)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare della leucinosi

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi biochimica delle acidurie organiche

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Leucodistrofia a cellule globoidi

Vedere: Malattia di Krabbe

Leucodistrofia autosomica dominante a esordio nell'età adulta

ORPHA99027

MIM: 169500

Laboratori**Diagnosi molecolare della leucodistrofia autosomica dominante dell'adulto (gene LMNB1)**

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. BRUSCO Alfredo, Pr. MIGONE Nicola

Associazioni

Associazione Europea contro le Leucodistrofie

Comitato Italiano Progetto Mieline

AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

Leucodistrofia megalencefalica

Vedere: Megalencefalia - leucodistrofia cistica

Leucodistrofia metacromatica

ORPHA512

MIM: 156310

La leucodistrofia metacromatica è una malattia neurodegenerativa, caratterizzata dall'accumulo di solfatidi (glicosfingolipidi solfatati, soprattutto, sulfogalattosilceramide o sulfogalattocerebrosidi) nel sistema nervoso e nei reni. Si distinguono tre forme: a esordio nella tarda infanzia, nell'età giovanile e nella vita adulta. La loro incidenza varia tra 0,5 e 1/50.000 (60% tarda infanzia, 20-30% giovanile, 10-20% adulta). La prevalenza è stimata in 1/625.000. La forma a esordio nella tarda infanzia è la più frequente. Manifesta i primi sintomi nell'età in cui il bambino inizia a camminare, con ipotonia, difficoltà alla deambulazione, atrofia ottica e regressione motoria che precede il coinvolgimento mentale. Il sistema nervoso periferico è sistematicamente affetto (la velocità di conduzione nervosa è ridotta). La malattia progredisce nell'arco di pochi anni, fino allo stadio di decerebrazione, con decesso entro i 5 anni dalla comparsa dei primi sintomi. Dovrebbero essere ricercati in maniera sistematica i segni dell'accumulo di solfatidi, soprattutto nelle urine (solfatiduria). La forma giovanile esordisce attorno ai 4-5 anni, con un arresto dello sviluppo psichico, seguito da regressione motoria, crisi epilettiche e atassia. La malattia progredisce più lentamente, rispetto alla forma infantile, ma il decorso è sempre fatale. La maggior parte dei pazienti muore prima dei 20 anni. Nella forma dell'adulto, l'esordio può avvenire attorno ai 15 anni, ma spesso la diagnosi non viene posta fino all'età adulta. I segni clinici comprendono sia disturbi motori che psichiatrici, ma la progressione è lenta. La malattia può manifestarsi come epilessia. È presente solfatiduria, meno marcata rispetto a quella presente nelle forme a esordio più precoce. La leucodistrofia metacromatica si trasmette come carattere autosomico recessivo ed è dovuta all'incapacità di metabolizzare i cerebrosidi solfati. Nella maggior parte dei casi, l'enzima deficitario è l'arilsulfatasi A, il cui gene è localizzato sul cromosoma 22q. Nella forma della tarda infanzia, l'attività enzimatica dell'arilsulfatasi A è molto ridotta o assente. Nella forma giovanile, il deficit enzimatico e la solfatiduria sono presenti, ma sono meno marcati rispetto alla forma giovanile, mentre nella forma dell'adulto è presente un'attività enzimatica residua. In rari casi, sono state identificate mutazioni nel gene codificante per un attivatore coinvolto nell'idrolisi enzimatica dei lipidi, SAP-B, localizzato sul cromosoma 10q21-q22. I sintomi clinici della leucodistrofia metacromatica da deficit dell'attivatore sono identici a quelli osservati nelle forme di leucodistrofia metacromatica infantile e giovanile. L'attività dell'enzima arilsulfatasi A è normale, ma i livelli di solfatidi sono elevati. È possibile lo screening degli eterozigoti e la diagnosi prenatale. Non è disponibile un trattamento specifico. Nei pazienti affetti dalla forma a esordio nella tarda infanzia o dalla forma giovanile deve essere preso in considerazione il trapianto di midollo osseo, prima della comparsa dei sintomi, al fine di stabilizzare il quadro neurocognitivo. Tuttavia, la sua efficacia non è garantita. Attualmente è in fase di studio la terapia enzimatica sostitutiva. *Autori: Prof. N. Baumann e Prof. J.C. Turpin (aprile 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della leucodistrofia metacromatica
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Pr. BERTINI Enrico

Diagnosi biochimica della leucodistrofia metacromatica
Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare della leucodistrofia metacromatica - difetto di prosaposina (gene PSAP)
Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della leucodistrofia metacromatica

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Diagnosi biochimica della leucodistrofia metacromatica (preparazione di leucociti per dosaggio di attività enzimatica)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi biochimica e molecolare della leucodistrofia metacromatica (geni ARSA e PSAP)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica della leucodistrofia metacromatica

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Diagnosi molecolare della leucodistrofia metacromatica (gene ARSA)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare della leucodistrofia metacromatica (geni ARSA e PSAP)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

Biomedicina e Nutrizione

Associazione Malattie Rare "Mauro Baschiroto" - ONLUS

Associazione Europea contro le Leucodistrofie

Comitato Italiano Progetto Mielina

AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Leucoencefalite sclerosante subacuta

ORPHA2806

MIM: 260470

La leucoencefalite o panencefalite sclerosante subacuta (PESS) è un'encefalite progressiva cronica che si sviluppa pochi anni dopo l'infezione da morbillo ed è caratterizzata dalla demielinizzazione della corteccia cerebrale. A causa della diffusione dell'immunizzazione al morbillo, la PESS è oggi molto rara. Negli Stati Uniti, sono stati descritti meno di 10 casi. Tuttavia, in alcuni Paesi (come l'India) vengono segnalati oltre 20 casi per milione all'anno. La PESS si presenta primariamente nei bambini e nei giovani adulti, circa 2-8 anni dopo l'infezione iniziale. I maschi sono affetti molto più spesso delle femmine (3:1). I pazienti presentano una storia di infezione da morbillo (sebbene sembrano essersi ristabiliti completamente dalla malattia). La regressione motoria, il deterioramento cognitivo e le crisi (focali, toniche-cloniche o miocloniche generalizzate) sono i principali segni clinici. Il profilo elettroencefalografico (EEG) è caratterizzato da complessi periodici che sono specifici della malattia (onde lente simmetriche e bisincrone generalizzate di grande ampiezza con un lungo intervallo di ripetizione). La mioclonia, l'atassia, la disfunzione del sistema nervoso autonomo e la demenza si sviluppano gradualmente. La morte è preceduta da uno stato di incoscienza e dal coma.

Le analisi istopatologiche sulle biopsie o sul cervello prelevato per via autoptica rivelano conglomerati perivascolari, inclusioni citoplasmatiche eosinofile, neurofagia e gliosi fibrosa. La PESS è dovuta a un virus mutato del morbillo che provoca un'inflammazione cerebrale persistente (rigonfiamento e irritazione). La diagnosi si basa sull'anamnesi, sugli esami clinici, sulle caratteristiche alterazioni elettroencefalografiche e sulla presenza di anticorpi antimorbillo nel liquido cerebrospinale. La tomografia computerizzata o l'imaging con la risonanza magnetica vengono usati per individuare le lesioni cerebrali e per chiarire la diagnosi differenziale che si pone con numerose malattie neurologiche: la malattia di Creutzfeldt-Jacob (si veda questo termine), l'encefalopatia anossica, l'encefalopatia metabolica, l'insufficienza epatica, la tossicità da farmaci, la tireotossicosi e l'epilessia mioclonica progressiva (si veda questo termine). Al momento, non è disponibile una terapia curativa per la PESS. L'immunizzazione contro il morbillo è l'unico tipo di prevenzione possibile. Alcuni pazienti rispondono ai farmaci antivirali (ribavirina, amantadina) e necessitano di questo trattamento per il resto della loro vita. La PESS ha un decorso progressivo e provoca una morte prematura, di solito 1-4 anni dopo l'esordio della malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2008)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Leucoencefalopatia - atassia - ipodonzia - ipomielinizzazione

ORPHA137639

MIM: 612440

Questa sindrome è caratterizzata da atassia, ritardo della dentizione, ipomielinizzazione e atrofia cerebrale. Finora, sono stati descritti 8 casi. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Leucoencefalopatia cavitante progressiva

ORPHA139447

La leucoencefalopatia cavitante progressiva è caratterizzata da episodi acuti di deficit neurologico (atassia, disartria, convulsioni), associati a irritabilità e opistotono, seguiti da un peggioramento stabile o da periodi alternati di progressione rapida e di stabilità prolungata. Fino ad oggi sono stati descritti circa 20 casi. L'esordio avviene nel periodo neonatale o nella prima infanzia. La trasmissione è autosomica recessiva e l'eziologia non è nota. La risonanza magnetica cerebrale rivela lesioni irregolari, espressioni di una leucoencefalopatia che va incontro alla formazione di cavità, permeabilità vascolare e degenerazione cistica, soprattutto a carico del corpo calloso, della sostanza bianca cerebrale e cerebellare e del midollo spinale. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2008)*.

Associazioni

Associazione Europea contro le Leucodistrofie
Comitato Italiano Progetto Mieline
AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

Leucoencefalopatia cistica senza megalencefalia

ORPHA85136

MIM: 612951

Questa sindrome è caratterizzata da leucoencefalopatia non progressiva, cisti bilaterali nella parte anteriore del lobo temporale, anomalie della sostanza bianca cerebrale e grave ritardo psicomotorio. Sono stati descritti meno di 50 pazienti. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Associazioni

Associazione Europea contro le Leucodistrofie
Comitato Italiano Progetto Mieline
AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

Leucoencefalopatia con cisti bilaterali dei lobi temporali anteriori

ORPHA139444

Questa malattia è un disturbo neurologico non progressivo caratterizzato da deficit cognitivo, spasticità e ritardo motorio, associato a caratteristiche cisti bilaterali del lobo temporale anteriore e leucoencefalopatia multilobare alla risonanza magnetica cerebrale. Finora sono stati descritti circa 30 casi. L'esordio avviene nei primi mesi di vita. È stata osservata sordità neurosensoriale e microcefalia. L'eziologia non è nota, anche se è stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2008)*.

Associazioni

Associazione Europea contro le Leucodistrofie
Comitato Italiano Progetto Mieline
AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

Leucoencefalopatia con coinvolgimento del tronco cerebrale e del midollo spinale - livelli elevati di lattato

ORPHA137898

MIM: 611105

Questa malattia è caratterizzata da atassia cerebellare progressiva con disfunzione piramidale e del midollo spinale, associata ad anomalie caratteristiche alla risonanza magnetica cerebrale e a un aumento del lattato nella sostanza bianca. Sono stati descritti 38 casi. L'esordio avviene nella prima infanzia. Sono stati descritti anche deficit cognitivo ed epilessia. La RMN rivela anomalie periventricolari non omogenee e della sostanza bianca profonda, con coinvolgimento delle connessioni cerebellari, dei tratti piramidali e sensoriali per la loro intera lunghezza e delle colonne dorsali del midollo spinale. La trasmissione è autosomica recessiva; la sindrome è dovuta alle mutazioni del gene DARS2, che codifica per l'aspartil-tRNA sintetasi mitocondriale. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
Associazione Europea contro le Leucodistrofie
Comitato Italiano Progetto Mieline
AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite
MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali

Leucoencefalopatia - condrodisplasia metafisaria

ORPHA83629

MIM: 300660

L'associazione tra leucoencefalopatia e condrodisplasia metafisaria è stata riportata in 4 uomini su 3 generazioni di una famiglia. La malattia esordisce con paraplegia spastica intorno ai 2 anni di età e, successivamente, compaiono tremore, atassia,

atrofia ottica e tetraparesi spastica. La trasmissione è legata all'X; probabilmente il gene-malattia è localizzato in Xq25-q27. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Leucoencefalopatia con perdita della sostanza bianca

Vedere: Sindrome CACH

Leucoencefalopatia megalencefalica con cisti sottocorticali

Vedere: Megalencefalia - leucodistrofia cistica

LGMD1A

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica dominante, tipo 1A

LGMD1B

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica dominante, tipo 1B

LGMD1C

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica dominante, tipo 1C

LGMD2A

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2A

LGMD2B

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2B

LGMD2C

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2C

LGMD2D

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2D

LGMD2E

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2E

LGMD2F

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2F

LGMD2G

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2G

LGMD2H

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2H

LGMD2K

Vedere: Distrofia muscolare dei cingoli, autosomica recessiva, tipo 2K

Lichen bolloso

ORPHA33408

Il lichen bolloso è una forma rara di lichen plano e comporta l'eruzione di piccole papule pruriginose che si presentano sotto forma di bolle. Le eruzioni si manifestano sulle lesioni licheniche o sulla cute sana. Si possono riscontrare due forme anatomocliniche diverse: la prima coincide con l'eruzione bollosa simile, sul piano istologico e immunologico in microscopia ottica, al pemfigoide bolloso e definita perciò lichen pemfigoide; la seconda è un'eruzione vescicolobollosa dovuta, istologicamente, a un eccessivo coinvolgimento dello strato basale dell'epidermide e a marcata separazione dermoepidermica. *Autore: Dott. C. Blanchet-Bardon (aprile 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lichen follicolare

ORPHA525

Il lichen follicolare è una variante del lichen plano, caratterizzata da papule follicolari, acuminata e raggruppate in piccole chiazze ben delimitate. L'associazione del lichen follicolare del cuoio capelluto e dell'alopecia non cicatriziale delle ascelle e del pube costituisce la sindrome di Lassueur-Graham-Little. *Autore: Dott. P. Reygnagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lichen scleroatrofico

Vedere: Lichen scleroso

Lichen scleroso

ORPHA33409

MIM: 151590

Il lichen scleroso (LS) è una malattia infiammatoria cronica della cute, che coinvolge la regione anogenitale e, meno spesso, altre aree cutanee. La prevalenza non è nota. Esistono due picchi di incidenza: nell'infanzia e nelle donne adulte, con un'incidenza annuale maggiore stimata in 1/900 femmine, in ognuno di questi gruppi di età. Il rapporto femmine/maschi è 6-10:1. I pazienti presentano caratteristicamente placche bianche, lisce e atrofiche nella regione anogenitale con pallore, atrofia e possibile distorsione anatomica. Possono essere anche presenti eritema, ipercheratosi, fissurazioni, ecchimosi, edema e ulcerazioni. È segnalato un aumento del rischio di carcinoma a cellule squamose. Sono interessate anche le aree extragenitali nell'11-20% dei pazienti e possono essere coinvolti anche il tronco e il collo, gli arti superiori, i polsi e lo scalpo. Alcuni pazienti possono essere asintomatici. Le femmine possono presentare prurito vulvare, dolore, disuria, sensazione di bruciore, dispareunia o stipsi, mentre i maschi possono avere alterazioni retrattili del prepuzio con possibile sviluppo di fimosi e difficoltà sessuali. L'eziologia non è nota. La malattia può essere influenzata da fattori genetici, come dimostrato da alcuni casi familiari a trasmissione autosomica dominante, dall'anamnesi familiare positiva per le patologie autoimmuni e dall'associazione con l'HLA. Sono state anche osservate associazioni con la psoriasi. Possono essere implicate le infezioni da *Borrelia* e il papilloma virus umano (HPV), alterazioni immunologiche, ormonali e fattori locali. La diagnosi si basa sul quadro istologico analizzato sui tessuti sottoposti a biopsia, che possono evidenziare un assottigliamento dell'epidermide con appiattimento delle creste, infiltrato lichenoidale e degenerazione idropica delle cellule basali, edema e omogeneizzazione del collagene nella parte

superiore del derma. L'epidermide può essere ipercheratosica e acantolitica, a seguito del continuo scorticamento. La diagnosi differenziale si pone con il lichen piano, il pemfigoide delle membrane mucose, il lichen semplice e con le neoplasie intraepiteliali vulvari (VIN) e gli abusi sessuali. Il lichen scleroso viene di solito trattato con corticosteroidi topici forti o molto forti. Il tacrolimus o il pimecrolimus per uso topico possono aiutare a controllare l'infiammazione. La chirurgia è indicata per le cicatrizzazioni avanzate che causano dispareunia, problemi minzionali o fimosi e nei casi di neoplasia. Si raccomanda il supporto psicologico e l'approccio multidisciplinare. La gestione comprende il follow-up a lungo termine dei pazienti, per la diagnosi precoce di ogni potenziale neoplasia. In molti pazienti i sintomi si risolvono e in una minoranza di essi scompaiono anche i segni clinici. In ogni caso, gli adulti hanno un rischio del 2-3% di sviluppare un carcinoma a cellule squamose. *Autore: Prof. F. Wojnarowska (marzo 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

LINCL

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale della tarda infanzia

Linfadenite istiocitica necrotizzante

Vedere: Malattia di Kikuchi-Fujimoto

Linfangectasia - linfoedema, tipo Hennekam

Vedere: Sindrome di Hennekam

Linfangectasia polmonare

ORPHA2414

MIM: 265300

La linfoangectasia polmonare (LP) congenita è un raro difetto dello sviluppo che interessa il polmone ed è caratterizzato da dilatazioni linfatiche polmonari nella regione sottopleurica, interlobare, perivascolare e peribronchiale. La LP si manifesta alla nascita con grave distress respiratorio, tachipnea e cianosi, con un tasso di mortalità estremamente elevato, a poche ore dalla nascita. La maggior parte dei casi è sporadica e l'eziologia non è completamente nota. È stato ipotizzato che nella LP i canali linfatici del polmone fetale non vadano incontro al normale processo di regressione attorno alla 20^a settimana di amenorrea. La LP secondaria può essere causata da lesioni cardiache. L'iter diagnostico prevede l'acquisizione di una storia completa familiare e ostetrica, esami radiologici convenzionali, ecografia e risonanza magnetica, linfoscintigrafia, test di funzionalità polmonare, biopsia polmonare, broncoscopia e analisi delle effusioni pleuriche. La diagnosi differenziale nel periodo prenatale deve prendere in considerazione tutti i fattori responsabili dell'idrope fetale. L'ecografia prenatale ha un'importanza fondamentale nella diagnosi della LP. Alla nascita, sono quasi sempre necessari la ventilazione meccanica e il drenaggio pleurico, per risolvere il distress respiratorio. Nell'infanzia è spesso necessaria l'ossigenoterapia a domicilio e il trattamento sintomatico della tosse e dei sibili ricorrenti, talvolta in associazione con i drenaggi pleurici prolungati. I recenti progressi nella rianimazione neonatale hanno modificato la prognosi fatale della LP alla nascita. I pazienti che sopravvivono, durante l'infanzia presentano le problematiche caratteristiche delle malattie polmonari croniche. *Autori: Dott. C. Bellini, Dott. F. Boccardo, Dott. C. Campisi e Dott. E. Bonioli (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Linfangectasie polmonari cistiche

Vedere: Linfoangectasia polmonare

Linfangioleiomiomatosi

ORPHA538

MIM: 606690

La linfoangioleiomiomatosi (LAM) è una malattia caratterizzata da modificazioni cistiche dei polmoni, ingrossamento dei vasi linfatici addominali e pelvici, e angiomiolipomi. Può essere isolata (LAM sporadica) o insorgere in pazienti affetti da sclerosi tuberosa (TSC). La LAM sporadica colpisce solo le donne, con una prevalenza di circa 1/1.000.000; il 40% delle donne adulte affette da TSC presenta segni di LAM. La malattia causa scompenso respiratorio progressivo, con episodi di pneumotorace ricorrente ed effusioni chiloche; la sopravvivenza media è di 10-20 anni. La diagnosi viene posta in base alla tomografia computerizzata e alla biopsia. Il trattamento è soprattutto sintomatico anche se, nei pazienti con compromissione della funzionalità polmonare o con quadro clinico rapidamente ingravescente, può essere proposto un trattamento ormonale a base di progesterone o mirato alla deplezione estrogenica. Può essere necessario il trapianto polmonare. *Autori: Dott. S. Johnson, Dott. R. Lazor e Dott. J.F. Cordier (luglio 2004)*.

Associazioni

LAM Italia

AILAM - Associazione Italiana Linfoangioleiomiomatosi - ONLUS

Associazione Malattie Rare "Mauro Baschiroto" - ONLUS
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Linfangioma

Vedere: Malformazione linfatica

Linfoangiomatosi polmonare

Vedere: Linfoangectasia polmonare

Linfoedema congenito

ORPHA2416

MIM: 153100

Il linfoedema congenito è un linfoedema primitivo (si veda questo termine), a esordio prima dei 2 anni. La prevalenza non è nota. Il linfoedema congenito rappresenta meno del 10% dei linfoedemi primitivi. Le femmine sono colpite due volte di più rispetto ai maschi. In molti casi, il linfoedema colpisce gli arti inferiori (a partire dai piedi), ma può interessare anche gli arti superiori; è presente alla nascita o subito dopo e molto spesso è localizzato bilateralmente. L'eziologia non è nota. La malattia si associa a displasia/aplasia/ipoplasia delle vie linfatiche. Molti casi sono sporadici, anche se sono note forme familiari. La forma più frequente è la malattia di Milroy, trasmessa come carattere autosomico dominante, a penetranza incompleta. In diverse famiglie sono state individuate mutazioni del gene VEGFR3 (definito anche FLT4, localizzato sul cromosoma 5q35-3). Questo gene codifica per il recettore 3 del fattore di crescita dell'endotelio vascolare. La malattia di Malroy rappresenta il 2% dei casi di linfoedema primitivo. In alcune forme familiari sono state descritte altre modalità di trasmissione. Nella stessa famiglia, sono state osservate differenze nella localizzazione del linfoedema (sono affetti uno o entrambi gli arti) e nell'esordio (neonatale, prenatale, più tardivo). La diagnosi può essere confermata con la linfoscintigrafia degli arti inferiori. La diagnosi differenziale si pone con le altre cause di edema e con le sindromi di Turner e di Noonan (si vedano questi termini). In alcuni casi ad esordio prenatale, l'edema può essere diagnosticato con l'ecografia, in particolare dei piedi. La presa in carico iniziale prevede un trattamento con fasciature leggermente elastiche, per ridurre le dimensioni dell'edema. Nella successiva fase di mantenimento vengono utilizzati indumenti compressivi elastici (calzini, calze), per continuare a ridurre il volume dell'edema, in associazione con un trattamento della cute per prevenire le infezioni e un drenaggio linfatico manuale. Il linfoedema è una malattia cronica che richiede una presa in carico articolata allo scopo di prevenirne l'aggravamento e la comparsa di complicazioni, come le infezioni. *Autore: Dott. S. Vignes (novembre 2007)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
Libera Associazione "SOS Linfedema"

Linfedema - difetti settali atriali - alterazioni facciali

ORPHA86915

MIM: 601927

Questa sindrome è caratterizzata da linfedema congenito degli arti inferiori, difetto del setto atriale e facies caratteristica (viso tondo con fronte prominente, sella nasale piatta con punta del naso larga, epicanto, labbro superiore sottile e fossetta sul mento). È stata descritta in 2 fratelli e una sorella. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
Libera Associazione "SOS Linfedema"

Linfedema - distichiasi

ORPHA33001

MIM: 153400

Il linfedema-distichiasi è caratterizzato da linfedema primitivo degli arti, che di solito esordisce alla pubertà (ma in alcuni casi più tardi oppure alla nascita), associato a distichiasi (doppia fila di ciglia, con ciglia soprannumerarie, che originano dagli orifizi delle ghiandole meibomiane). La prevalenza non è nota. Il linfedema insorge più precocemente negli uomini. Altri segni clinici sono le cardiopatie, la palatoschisi, le vene varicose e le cisti extradurali. Possono coesistere fotofobia, ptosi, ectropion e cataratta congenita. La distichiasi può essere asintomatica, ma può anche causare un'abrasione o un'ulcerazione della cornea. Questa sindrome è trasmessa come carattere autosomico dominante, a penetranza variabile. Il gene-malattia, FOXC2 (in precedenza definito MFH1, localizzato sul cromosoma 16q24.3), codifica per il fattore di trascrizione FOXC2. In molti casi, la distichiasi non richiede nessun trattamento specifico. Inizialmente la presa in carico prevede un trattamento (per 2-3 settimane) con fasciature giornaliere a più strati, leggermente elastiche, eventualmente associato a un drenaggio linfatico manuale, per ridurre le dimensioni dell'edema. Nella successiva fase di mantenimento si devono indossare indumenti compressivi elastici (calzini, calze) durante il giorno, per continuare a ridurre il volume dell'edema. Le fasciature notturne possono essere indossate anche in questa fase, ma con minore frequenza, rispetto allo stadio di riduzione. È necessario trattare la cute per prevenire le infezioni. *Autore: Dott. S. Vignes (novembre 2007)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
Libera Associazione "SOS Linfedema"

Linfedema - linfangectasia - ritardo mentale

Vedere: Sindrome di Hennekam

Linfedema - malformazioni arterovenose cerebrali

ORPHA86914

MIM: 152900

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione variabile tra una malformazione cerebrovascolare, il linfedema del piede e l'ipertensione polmonare primitiva. È stata descritta in una donna e in 4 suoi figli. *Autore: team editoriale di Orphanet (Febbraio 2007)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
Libera Associazione "SOS Linfedema"

Linfedema precoce

ORPHA77241

Il linfedema precoce è un linfedema primitivo (si veda questo termine) a esordio prima dei 35 anni. La prevalenza non è nota. Il linfedema precoce è la forma più frequente di linfedema (65-80% dei casi). Le femmine sono maggiormente affette rispetto ai maschi. In molti casi, l'esordio della malattia coincide con la pubertà. Il linfedema può essere monolaterale (con interessamento di un intero arto) o bilaterale (con interessamento limitato ai polpacci). L'eziologia non è nota. La malattia si associa a displasia/aplasia/ipoplasia delle vie linfatiche. La maggior parte dei casi è sporadica. Tuttavia, esistono forme familiari (malattia di Meige), che sono probabilmente eterogenee a livello genetico. La trasmissione è autosomica recessiva, anche se sono state descritte altre forme di trasmissione. La diagnosi può essere confermata dalla linfoscintigrafia degli arti inferiori. La diagnosi differenziale si pone con le altre cause di edema. La presa in carico comprende una prima fase di trattamento, durante la quale viene usata una fasciatura modificamente elastica al fine di ridurre le dimensioni dell'edema. Nella fase successiva di mantenimento, si utilizzano indumenti elastici compressivi (calzini, calze) in grado di ridurre il volume, viene trattata la cute per prevenire le infezioni e si effettua un drenaggio linfatico manuale. Il linfedema è una malattia cronica che necessita di una presa in carico articolata, per prevenirne l'aggravamento e le complicazioni, come le infezioni. *Autore: Dott. S. Vignes (novembre 2007)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
Libera Associazione "SOS Linfedema"

Linfedema primitivo

ORPHA77240

Il linfedema primitivo si associa a una distensione cronica degli arti, secondaria all'accumulo della linfa negli spazi interstiziali, in particolare nei tessuti sottocutanei. È correlato a una malformazione sistemica o parziale dell'apparato linfatico. Il linfedema primitivo può essere congenito (meno del 10% dei casi), a esordio precoce (prima dei 35 anni, 65-80% dei casi) o a esordio tardivo (dopo i 35 anni, 10% dei casi). La prevalenza è stimata in 1/10.000 prima dei 20 anni. La malattia interessa essenzialmente il sesso femminile. Il linfedema primitivo colpisce di solito uno o entrambi gli arti inferiori (80%) e, meno frequentemente, un arto superiore, il viso o i genitali esterni. L'esordio è in genere distale (a livello delle dita dei piedi). Il segno di Stemmer (difficoltà ad afferrare una plica cutanea sulla parte dorsale del dito dei piedi) è fortemente evocativo di questa patologia. La malattia evolve con un aumento della fibrosi e dei tessuti adiposi, mentre diminuisce la componente liquida (linfa). Possono essere presenti ipercheratosi e papillomatosi. La principale complicazione è l'erisipela sulla cute delle dita dei piedi. L'eziologia non è nota. La malattia si associa a displasia/aplasia/ipoplasia delle vie linfatiche. In circa il 25% dei casi possono essere identificati fattori scatenanti: distorsione della caviglia, gravidanza, sforzo eccessivo, puntura d'insetto ecc. Meno del 3% dei casi è familiare, come la sindrome di Milroy (linfedema congenito a trasmissione autosomica dominante) o la sindrome di Meige (a esordio precoce a trasmissione autosomica recessiva). Sono state identificate mutazioni nel gene VEGFR3 (vascular endothelial growth factor receptor 3) in alcune famiglie affette dalla sindrome di Milroy. In casi molto rari, il linfedema si associa ad altre anomalie cliniche (distichiasi, ptosi) o può fare parte di una sindrome complessa (ad esempio le sindromi di Turner, Kliefelter, Noonan e Doen oppure la malattia di Waldman ecc.). La diagnosi può essere confermata dagli studi di imaging (scansione con TAC, linfoscintigrafia). Le principali diagnosi differenziali si pongono con le altre cause di edema degli arti (di origine cardiaca o renale o da ipoprotidemia), con il lipedema (accumulo di tessuto adiposo a partire dalle anche fino alle caviglie in alcuni soggetti obesi) e con cause locali (edema venoso). La presa in carico iniziale comprende una fase di trattamento (2-3 settimane) durante la quale vengono usate fasciature giornaliere a più strati, leggermente elasti-

che e si utilizza eventualmente il drenaggio linfatico manuale per ridurre le dimensioni dell'edema. Successivamente, nella fase di mantenimento, i pazienti devono indossare indumenti compressivi elastici (calzini, calze) durante il giorno per ridurre il volume. Le fasciature notturne possono essere indossate anche in questa fase, ma meno spesso rispetto allo stadio di riduzione. Per prevenire le infezioni è necessario avere cura della cute. *Autore: Dott. S. Vignes (novembre 2007)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
Libera Associazione "SOS Linfedema"

Linfedema tardo

ORPHA77242

Il linfedema tardo è un linfedema primitivo (si veda questo termine) a esordio dopo i 35 anni. La prevalenza non è nota. Il linfedema tardo è la forma più rara tra i linfedemi e rappresenta il 10% di tutti i linfedemi primitivi. La malattia prevale nel sesso femminile. Di solito si localizza agli arti inferiori. L'eziologia non è nota. La malattia si associa a displasia/aplasia/ipoplasia delle vie linfatiche. Si tratta in genere di casi sporadici. L'esordio del linfedema dopo i 35 anni deve orientare la ricerca di una possibile causa scatenante, come un tumore. La diagnosi può essere confermata con la linfoscintigrafia degli arti inferiori, la sonografia Doppler delle vene degli arti inferiori e la TAC pelvica e addominale. La diagnosi differenziale si pone con le altre cause di edema (di origine venosa, cardiaca o renale o da ipoprotidemia) e di linfedema secondario (da compressione tumorale, chirurgia tumorale o terapia radiante). Nelle fasi iniziali la presa in carico prevede un trattamento basato su fasciature leggermente elastiche, al fine di contenere le dimensioni dell'edema. Nella fase di mantenimento sono necessari indumenti compressivi (calzini, calze) per continuare la riduzione del volume; inoltre è necessario trattare la cute per prevenire le infezioni ed effettuare un drenaggio linfatico manuale. Il linfedema è una malattia cronica che necessita di un'articolata presa in carico, per prevenirne l'aggravamento e le complicazioni, come le infezioni. *Autore: Dott. S. Vignes (novembre 2007)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
Libera Associazione "SOS Linfedema"

Linfogranuloma eosinofilo

Vedere: Malattia di Kimura

Linfoistiocitosi emofagocitica familiare

ORPHA540

MIM: 267700

La linfoistiocitosi emofagocitica familiare (FHL) è caratterizzata dalla sindrome da attivazione macrofagica che insorge di solito dopo un periodo di buona salute, che dura da alcuni mesi dopo la nascita a diversi anni meno frequentemente. La sindrome colpisce circa 1/50.000 nascite ed è di solito scatenata da un'infezione virale. Nella maggior parte dei casi, i primi segni comprendono febbre elevata senza causa apparente, irritabilità, malessere generale, edema ed epatosplenomegalia. La sindrome si trasmette come carattere autosomico recessivo. Studi recenti hanno dimostrato che la FHL è geneticamente eterogenea e potrebbe essere causata da almeno tre geni diversi: uno localizzato sul 10q21-22, un secondo sul 9q21-22, mentre l'altro o altri gene/i non sono ancora stati mappati. Al momento non esistono criteri fenotipici per differenziare i diversi gruppi genetici. Il gene localizzato sul 10q21-22 codifica per la perforina, ma le anomalie geniche differiscono da una famiglia all'altra. La perforina è una proteina che è specificatamente espressa nelle cellule citotossiche T e NK ed è richiesta per svolgerne la attività citotossica. La sua azione nella FHL dimostra il suo ruolo primario nella regolazione della risposta immunitaria. È possibile offrire la diagnosi prenatale quando nelle famiglie che appartengono a questo gruppo genetico viene identificata la mutazione. Più

recentemente è stato identificato il gene le cui mutazioni sono responsabili del 33% circa dei casi. Questo gene MUNC13-4 codifica per una proteina citotossica coinvolta nel meccanismo dell'esocitosi di granuli. La diagnosi prenatale è possibile anche per le famiglie che hanno mutazioni a carico di questo gene. Dal punto di vista biologico possono comparire pancitopenia associata a citolisi epatica, ipertrigliceridemia, fibrinopenia, emodiluizione, alterazioni neurologiche. Inoltre vari organi sono infiltrati da linfociti e macrofagi attivati che fagocitano globuli rossi. Dal punto di vista immunologico, le cellule NK mostrano un deficit l'attività citotossica. L'attivazione dei linfociti è soprattutto del tipo CD8 ed è evidenziata dai marcatori della superficie cellulare come HLA di classe II, da un'elevata concentrazione sierica di molecole CD8 e CD25, e dalla significativa secrezione di IFN gamma. I macrofagi attivati secernono grandi quantità di IL1 e TNF alfa, che sembrano responsabili della maggior parte dei segni clinici e biologici. La sindrome da attivazione macrofagica è descritta anche nella malattia di Chediak-Higashi, nella malattia di Griscelli (entrambe caratterizzate anche da albinismo parziale) e nella malattia linfoiproliferativa legata al cromosoma X (XLP). Lo stesso quadro clinico si può osservare nelle cosiddette forme acquisite, scatenate da infezioni, malattie autoimmuni, gravi forme di istiocitosi o, più raramente, dopo chemioterapia in pazienti con affezione maligna. La diagnosi differenziale si basa sul fatto che l'attivazione macrofagica nella FHL è isolata, ricorrente e che il suo esordio è spesso precoce. L'unica cura per la malattia è il trapianto di midollo osseo, preceduto da un trattamento che associa corticoterapia e immunoglobuline antitumorali (ATG) per il controllo dell'attivazione macrofagica. Iniezioni intratecali di metotrexato prevengono o curano le affezioni neuromeningeali. *Autore: G. de Saint Basile (maggio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della linfoistiocitosi emofagocitica familiare (gene PRF1)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. *GILIANI Silvia*, Pr. *NOTARANGELO Luigi Daniele*,

Dr. *SAVOLDI Gianfranco*

Diagnosi molecolare della linfoistiocitosi emofagocitica familiare

Università degli Studi di Pavia, PAVIA

Pr. *DANESINO Cesare*, Dr. *DE FILIPPI Paola*

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Linfoma anaplastico a grandi cellule

ORPHA98841

I linfomi anaplastici a grandi cellule rappresentano circa il 10% dei linfomi infantili. Nella maggior parte dei casi corrispondono a quello che una volta si definiva istiocitosi maligna. Sono caratterizzati da interessamento gangliare periferico, mediastinico o intraddominale, dalla frequenza dei segni generali (febbre) e da interessamento extragangliare, in particolare cutaneo e viscerale. La diagnosi si basa su criteri morfologici e sull'espressione, nelle cellule tumorali, degli antigeni CD30 (Ki-1 o BERH 2) e degli EMA. La traslocazione t(2;5)(p23;q35) è stata descritta in oltre l'80% dei linfomi anaplastici a grandi cellule dell'infanzia. Può essere evidenziata con PCR (reazione a catena della polimerasi) e con metodi immunocitochimici. Nella maggior parte dei casi si tratta di proliferazioni di linfociti T o nulle. Il trattamento si basa sulla polichemioterapia intensiva. Il tasso di guarigione varia tra il 70 e l'80%. La terapia deve essere effettuata da un'équipe interdisciplinare esperta nella cura dei tumori del bambino. *Autore: Prof. G. Vassal (gennaio 2002)*.

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Linfoma a piccole cellule non clivate

Vedere: Linfoma di Burkitt

Linfoma cutaneo

ORPHA542

I linfomi cutanei sono un gruppo di malattie eterogenee a livello clinico e patologico e, per quanto attiene al profilo evolutivo, alla prognosi, all'eziologia molecolare e alla risposta alla terapia. Queste differenze sono state prese in considerazione nelle ultime classificazioni, che hanno dato particolare importanza alle implicazioni prognostiche delle diverse forme patologiche. I linfomi cutanei a cellule T possono essere suddivisi in forme a buona prognosi (micosi fungoide e linfoma cutaneo a cellule T CD30+), forme a prognosi grave (sindrome di Sezary e linfoma periferico a cellule T) e forme a prognosi variabile (linfoma pleomorfo a cellule T medie/piccole, linfoma sottocutaneo a cellule T simil-panniculite, linfomi cutanei a cellule T/NK; classificate come lesioni di tipo nasale), linfomi epidermotropici a cellule T CD8+ e fenotipo TCR gamma-delta. Il gruppo dei linfomi cutanei a cellule B comprende quelli della zona marginale a cellule B e quelli follicolari cutanei (entrambi a buona prognosi), i linfomi cutanei delle gambe a cellule grandi (a prognosi variabile) e i linfomi NK blastici (associati a prognosi grave). Mentre il trattamento è efficace e la prognosi è favorevole per le forme meno gravi, recenti innovazioni terapeutiche, basate sull'uso di farmaci biologici, possono probabilmente migliorare la prognosi delle forme più gravi, come nel caso degli anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab) per i linfomi cutanei diffusi a cellule B, e gli anticorpi monoclonali anti-CD52 (alemtuzumab), per le forme refrattarie di linfoma cutaneo a cellule T. La capacità di decifrare i principali meccanismi molecolari di questi tumori maligni dovrebbe creare nuove prospettive terapeutiche nel prossimo futuro. *Autore: Dott. H. Bachelez (aprile 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dei linfomi cutanei (linfomi T: geni TCR gamma e TCR beta; linfomi B: geni IgH e IgL)

Istituto Dermatologico dell'Immacolata - IRCCS, ROMA
Pr. FARAGGIANA Tullio, Dr. PEREZ Marie

Diagnosi citogenetica molecolare del linfoma cutaneo

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi molecolare delle malattie linfoproliferative della linea B e T

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dei linfomi (gene BCL2)

Azienda Ospedaliera "Infermi", RIMINI

Dr. BAGLI Laura, Dr. INNOCETA Anna Maria, Pr. RAVAIOLI Alberto

Diagnosi citogenetica e molecolare dei linfomi maligni non-Hodgkin

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Pr. CAPELLA Carlo, Dr. FURLAN Daniela, Dr. TIBILETTI Maria Grazia

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Linfoma cutaneo primitivo anaplastico a grandi cellule

ORPHA541

Laboratori

Diagnosi molecolare dei linfomi non-Hodgkin B e T cellulari (Ig, TCR, MYC, BCL1-CCND1, BCL2, BCL6, ALK, API2-MLT, FGFR3, MAF, p53(del), ATM(del), D13S319(dell))

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, MILANO
Dr. AIELLO Antonella, Dr. CABRAS Antonello Domenico

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare del linfoma anaplastico a grandi cellule

Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLO (TO)

Dr. CASORZO Laura, Dr. RISIO Mauro

Diagnosi citogenetica molecolare del linfoma anaplastico a grandi cellule

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi citogenetica del linfoma anaplastico a grandi cellule

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi molecolare delle malattie linfoproliferative della linea B e T

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dei linfomi (gene BCL2)

Azienda Ospedaliera "Infermi", RIMINI

Dr. BAGLI Laura, Dr. INNOCETA Anna Maria, Pr. RAVAIOLI Alberto

Diagnosi citogenetica e molecolare dei linfomi maligni non-Hodgkin

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Pr. CAPELLA Carlo, Dr. FURLAN Daniela, Dr. TIBILETTI Maria Grazia

Diagnosi molecolare del linfoma anaplastico a grandi cellule (geni BCL1 e BCL2)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS

Linfoma del tessuto linfatico associato alle mucose

Vedere: Linfoma MALT

Linfoma del tessuto linfoide associato alle mucose

Vedere: Linfoma MALT

Linfoma di Burkitt

ORPHA543

MIM: 113970

Il linfoma di Burkitt è un tumore del sistema linfatico a cellule B mature dall'aspetto molto caratteristico. Rappresenta più della metà dei linfomi infantili. Ne esistono due forme: la prima è endemica (Africa equatoriale), legata al virus di Epstein Barr (EBV), e si manifesta sotto forma di tumore alla guancia; la seconda è sporadica, non legata all'EBV, e si sviluppa nell'addome. È un tumore maligno proliferativo che invade il midollo osseo, le meningi e le sierose. In oltre il 75% dei casi esiste una traslocazione patognomica t(8;14)(q24;q32) che

giustappone l'oncogene c-myc (localizzato in 8q24) al gene per le catene pesanti delle immunoglobuline (localizzato in 14q32). Più raramente, la traslocazione interessa il cromosoma 2 (catena delle immunoglobuline) o 22 (catena lambda delle immunoglobuline). Le cellule evidenziano immunoglobuline di superficie e marcatori di differenziazione B (CD19, CD20 e CD22). Il trattamento si basa esclusivamente sulla chemioterapia intensiva breve: si tratta di un imperativo terapeutico. Il tasso di guarigione è del 90%, se viene messa in atto una terapia impegnativa, che deve essere affidata a un'equipe interdisciplinare esperta nella cura dei tumori del bambino. *Autore: Prof. G. Vassal (gennaio 2002)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dei linfomi non-Hodgkin B e T cellulari (Ig, TCR, MYC, BCL1-CCND1, BCL2, BCL6, ALK, API2-MLT, FGFR3, MAF, p53(del), ATM(del), D13S319(del))
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, MILANO
Dr. AIELLO Antonella, Dr. CABRAS Antonello Domenico

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare del linfoma di Burkitt
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. BERNASCONI Paolo, Dr. BONI Marina, Dr. CALATRONI Silvia, Dr. ROCCA Barbara

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare del linfoma di Burkitt
Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLO (TO)
Dr. CASORZO Laura, Dr. RISIO Mauro

Diagnosi citogenetica molecolare del linfoma di Burkitt
Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA
Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi citogenetica del linfoma di Burkitt t(8;14)
Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi molecolare delle malattie linfoproliferative della linea B e T
Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi citogenetica e molecolare dei linfomi maligni non-Hodgkin
A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE
Pr. CAPELLA Carlo, Dr. FURLAN Daniela, Dr. TIBILETTI Maria Grazia

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS
FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica
ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Linfoma diffuso a grandi cellule B

ORPHA544

I linfomi diffusi a grandi cellule B (DLB-CL) sono tumori aggressivi che rappresentano approssimativamente il 40% dei tumori maligni a cellule B. I DLB-CL sono spesso composti da un insieme di cellule simil-centroblastiche e immunoblastiche. Queste cellule esprimono tipicamente i marcatori delle cellule B, CD19, CD20 e CD22, e l'immunoglobulina di superficie (slg). I DLB-CL sono tumori eterogenei dal punto di vista clinico e genetico. È stato dimostrato che le traslocazioni cromosomiche più frequentemente ricorrenti, t(3;14), t(8;14) e t(14;18), caratterizzano dei sottotipi genetici, che complessivamente rappresentano circa il 50% dei DLB-CL. Tuttavia, le basi genetiche dell'eterogeneità clinica delle DLB-CL sono ancora poco note. L'età media di esordio è la sesta decade, con un'ampia oscillazione, poiché questi tumori si manifestano anche nei bambini. I pazienti spesso presentano masse sintomatiche isolate o multiple, che si espandono rapidamen-

te, nei siti nodali o extranodali; fino al 40% di queste masse è extranodale. Il sito extranodale più frequente è lo stomaco, anche se la maggior parte dei linfomi primitivi del sistema nervoso centrale, delle ossa, dei reni e dei testicoli è anche il DLB-CL. Circa il 40% dei DLB-CL può essere curato con terapia standard. Tuttavia, il 50% dei pazienti presenta ricadute dopo il trattamento e muore di linfoma ricorrente. *Autori: Dott. G. Javier e Dott. R. Ferrés (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dei linfomi non-Hodgkin B e T cellulari (Ig, TCR, MYC, BCL1-CCND1, BCL2, BCL6, ALK, API2-MLT, FGFR3, MAF, p53(del), ATM(del), D13S319(del))
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, MILANO
Dr. AIELLO Antonella, Dr. CABRAS Antonello Domenico

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare del linfoma diffuso a grandi cellule B
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. BERNASCONI Paolo, Dr. BONI Marina, Dr. CALATRONI Silvia, Dr. ROCCA Barbara

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare del linfoma diffuso a grandi cellule B
Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLO (TO)
Dr. CASORZO Laura, Dr. RISIO Mauro

Diagnosi citogenetica molecolare del linfoma diffuso a grandi cellule B
Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA
Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi citogenetica del linfoma diffuso a grandi cellule B
Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi molecolare delle malattie linfoproliferative della linea B e T
Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dei linfomi (gene BCL2)
Azienda Ospedaliera "Infermi", RIMINI
Dr. BAGLI Laura, Dr. INNOCETA Anna Maria, Pr. RAVAIOLI Alberto

Diagnosi citogenetica e molecolare dei linfomi maligni non-Hodgkin
A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE
Pr. CAPELLA Carlo, Dr. FURLAN Daniela, Dr. TIBILETTI Maria Grazia

Diagnosi molecolare del linfoma diffuso a grandi cellule B (geni BCL1 e BCL2)
Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS
FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica
ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Linfoma di Hodgkin classico

ORPHA391

MIM: 236000

Il linfoma di Hodgkin classico (HD) è un tumore maligno, caratterizzato da infiltrato pleomorfo linfocitario e istiocitario con cellule di Reed-Sternberg multinucleate. I tumori dell'infanzia rappresentano solo il 2% delle neoplasie presenti nella popolazione generale e l'HD ha un'incidenza del 5,5% su tutti i cancri pediatrici. Il sito nodale primitivo dell'HD è situato sopra il diaframma nei due terzi dei pa-

zienti. L'esordio clinico tipico è un'adenopatia cervicale o sopraclavare indolente. La splenomegalia e l'epatomegalia di solito indicano uno stadio avanzato della malattia. I segni sistemici sono tipici dei sintomi B, compresa la febbre, la perdita di peso e la sudorazione notturna. Il virus Epstein-Barr è probabilmente un agente patogeno in un sottogruppo di HD, anche se non rappresenta un fattore necessario allo sviluppo dell'HD o della adenopatia sopraclavare. Attualmente, quasi tutti i bambini sono sottoposti a chemioterapia combinata con irradiazione a piccole dosi (1.500-2.000 cGy), esclusivamente nell'area inizialmente coinvolta. La sopravvivenza complessiva è superiore al 90%. Si stanno sviluppando attualmente nuove strategie terapeutiche che mirano ai meccanismi molecolari alla base dell'HD. I bambini con HD dovrebbero essere indirizzati verso équipe multidisciplinari all'interno di unità di oncologia pediatrica con esperienza nel trattamento dei tumori pediatrici. *Autore: Dott. J. Sánchez de Toledo (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare del linfoma di Hodgkin

Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLO (TO)
Dr. CASORZO Laura, Dr. RISIO Mauro

Diagnosi citogenetica molecolare del linfoma di Hodgkin

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi molecolare delle malattie linfoproliferative della linea B e T

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Linfoma di Sezary

Vedere: Sindrome di Sezary

Linfoma follicolare

ORPHA545

MIM: 613024

Laboratori

Diagnosi molecolare dei linfomi non-Hodgkin B e T cellulari (Ig, TCR, MYC, BCL1-CCND1, BCL2, BCL6, ALK, API2-MLT, FGFR3, MAF, p53(del), ATM(del), D13S319(del))

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, MILANO

Dr. AIELLO Antonella, Dr. CABRAS Antonello Domenico

Diagnosi citogenetica, molecolare e citogenetica molecolare del linfoma follicolare

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA

Pr. BERNASCONI Paolo, Dr. BONI Marina, Dr. CALATRONI

Silvia, Dr. ROCCA Barbara

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare del linfoma follicolare

Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLO (TO)

Dr. CASORZO Laura, Dr. RISIO Mauro

Diagnosi citogenetica molecolare del linfoma follicolare

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi citogenetica del linfoma follicolare

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi molecolare delle malattie linfoproliferative della linea B e T

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dei linfomi (gene BCL2)

Azienda Ospedaliera "Infermi", RIMINI

Dr. BAGLI Laura, Dr. INNOCETA Anna Maria, Pr. RAVAIOLI Alberto

Diagnosi citogenetica e molecolare dei linfomi maligni non-Hodgkin

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Pr. CAPELLA Carlo, Dr. FURLAN Daniela, Dr. TIBILETTI Maria Grazia

Diagnosi molecolare del linfoma follicolare (gene BCL2)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS

Linfoma Ki1-positivo

Vedere: Linfoma anaplastico a grandi cellule

Linfoma linfoplasmacellulare

Vedere: Macroglobulinemia di Waldenström

Linfoma MALT

ORPHA52417

MIM: 137245

Laboratori

Diagnosi molecolare del linfoma MALT

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi citogenetica e molecolare dei linfomi maligni non-Hodgkin

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Pr. CAPELLA Carlo, Dr. FURLAN Daniela, Dr. TIBILETTI Maria Grazia

Linfoma mantellare

ORPHA52416

Il linfoma mantellare è una malattia linfoproliferativa, riconosciuta come sottotipo clinicopatologico distinto del linfoma a cellule B. Il linfoma mantellare è responsabile di circa il 6% dei casi di linfoma non-Hodgkin. È più frequente nelle persone di età superiore ai 50 anni, con un rapporto maschi/femmine di 3:1. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare del linfoma mantellare

Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLO (TO)

Dr. CASORZO Laura, Dr. RISIO Mauro

Diagnosi citogenetica e molecolare dei linfomi maligni non-Hodgkin

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Pr. CAPELLA Carlo, Dr. FURLAN Daniela, Dr. TIBILETTI Maria Grazia

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Linfoma non-Hodgkin

ORPHA547

MIM: 605027

I linfomi non-Hodgkin (NHL) sono tumori maligni del sistema linfatico. Rappresentano il 10% dei tumori infantili. Nel bambino se ne distinguono tre tipi, differenti per origine immunologica, presentazione clinica e cura. I linfomi di Burkitt, o linfomi B, nella maggior parte dei casi sono localizzati nell'addome. Ne esiste una forma endemica in Africa, collegata al virus Ebstein-Barr (EBV), che si presenta come un tumore alla guancia. Si tratta di tumori molto evolutivi che necessitano di una terapia di urgenza. I linfomi linfoblastici o linfomi T si localizzano in genere nel mediastino e spesso necessitano di instaurare rapidamente la terapia. I linfomi a grandi cellule, anaplastici o linfoma Ki1, hanno un'evoluzione più lenta. Generalmente, associano adenopatie e sintomi generali (febbre). Il trattamento dei linfomi maligni non-Hodgkin si basa sulla chemioterapia, la cui natura e durata dipendono dal tipo di linfoma e dalla sua estensione. La terapia deve essere affidata a un'équipe interdisciplinare esperta nella cura dei tumori del bambino (vedere anche le voci relative a questi linfomi). *Autore: Prof. G. Vassal (gennaio 2002)*.

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Linfoma polmonare primitivo

ORPHA2420

Il linfoma polmonare primitivo (PPL) è una proliferazione linfatica clonale, che colpisce uno o entrambi i polmoni (il parenchima e/o i bronchi). Il paziente non presenta nessun altro coinvolgimento extrapolmonare né al momento della diagnosi, né durante i successivi tre mesi. La definizione diagnostica comprende: il linfoma non-Hodgkin (NHL) con tessuto linfoide multifocale associato a mucosa (MALT); il linfoma polmonare con noduli satelliti (ilare o mediastinico); il PPL a basso grado di cellule B; il PPL ad alto grado di cellule B. Circa la metà dei pazienti è asintomatica al momento della diagnosi e vengono identificati casualmente in base alle anomalie polmonari. Quando presenti, i sintomi non sono specifici: la tosse, la dispnea, il dolore al torace e, occasionalmente, l'emottisi. All'auscultazione polmonare, nel 20% dei casi, sono presenti crepiti. Ad oggi, nel polmone, non è stato identificato alcun antigene scatenante. Il PPL è molto raro. Mentre le forme extranodali comprendono dal 24 al 50% dei casi di NHL, il PPL rappresenta solo dal 3 al 4% di NHL extranodali, meno dell'1% di NHL, e solo 0,5-1% di tumori polmonari maligni primitivi. Non esiste accordo sulle strategie di trattamento, che si basano sull'intervento chirurgico, la chemioterapia e la radioterapia. Nel caso dei tumori localizzati viene preferita la resezione chirurgica. La chemioterapia isolata è di solito utilizzata per i pazienti che mostrano coinvolgimento bilaterale o extrapolmonare, recidive o progressione; i cocktail di farmaci, ad esempio CHOP (ciclofosfamide, adriamicina, vincristina e prednisone) non sono risultati più efficaci rispetto alle terapie che impiegano un singolo farmaco come cloraminofene, ciclofosfamide, azatioprina o steroidi. *Autori: Prof. J. Cadranet e Prof. J.F. Cordier (giugno 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle malattie linfoproliferative della linea B e T

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi citogenetica e molecolare dei linfomi maligni non-Hodgkin

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Pr. CAPELLA Carlo, Dr. FURLAN Daniela, Dr. TIBILETTI Maria Grazia

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Linfoma sottocutaneo a cellule T panniculite-simile

ORPHA86884

Il linfoma sottocutaneo a cellule T panniculite-simile (SPTCL) è un linfoma cutaneo citotossico raro, che è stato riconosciuto come una forma distinta di linfoma periferico a cellule T, che origina e si manifesta primitivamente nel tessuto adiposo sottocutaneo. La SPTCL è caratterizzata da noduli e placche sottocutanei eritematosi solitari o multipli (proliferazione di linfociti T e macrofagi nei lobuli adiposi sottocutanei), che appaiono in gruppo e si localizzano alle estremità inferiori o possono essere generalizzate. La prevalenza esatta non è nota. È stata riportata una lieve predominanza nel sesso femminile. I sintomi sistemici comprendono la febbre, i brividi, il malessere, il calo ponderale, l'epatosplenomegalia, le ulcere delle mucose e i versamenti sierosi. La SPTCL si può accompagnare alla sindrome emofagocitaria (caratterizzata da proliferazione di istiociti e fagocitosi delle cellule del sangue, epatosplenomegalia e coagulopatia) che è presente in circa il 30-40% dei casi e può essere fatale. L'eziologia non è stata del tutto chiarita. È stata ipotizzata, ed è al momento oggetto di studio, la possibile correlazione tra il linfoma sottocutaneo a cellule T e la panniculite istiocitica citofagica. La diagnosi differenziale si pone con altri linfomi e con la panniculite lobulare atipica e la panniculite istiocitica citofagica. Possono essere necessarie biopsie ripetute per stabilire la diagnosi. La SPTCL può essere rapidamente fatale o essere asintomatica. La maggior parte dei pazienti risponde alla chemioterapia sistemica (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone) o alla radioterapia locale. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Linite plastica

ORPHA36273

La linite plastica è un tumore maligno gastrico molto particolare, diverso dall'adenocarcinoma gastrico. La linite plastica consiste in una proliferazione diffusa del connettivo, che esita in un ispessimento tissutale che costringe lo stomaco e lo irrigidisce. L'esame patologico evidenzia un'importante reazione dello stroma connettivale, associata alla proliferazione maligna ghiandolare di cellule indipendenti (cellule ad anello con castagne), che invadono tutti gli strati della parete gastrica e risparmiano di solito la mucosa. La diagnosi si basa sull'associazione dei segni patologici rilevati all'endoscopia, all'ultrasonografia endoscopica, all'esame radiologico e all'ispezione chirurgica. Al contrario dell'adenocarcinoma, la linite gastrica non si associa all'*Helicobacter pylori*. Sono state riportate forme familiari di linite gastrica e forme associate al tumore della mammella. Il trattamento della linite gastrica senza carcinomatosi si basa sulla resezione chirurgica, soprattutto sulla gastrectomia totale. Tuttavia la prognosi non è buona, per cui molti chirurghi mettono in dubbio l'utilità della resezione. La chemioterapia è di solito proposta al paziente, ma non sono state stabilite linee guida e i risultati sono variabili. *Autore: Dott. M. Pocard (settembre 2002)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Linite plastica dello stomaco

Vedere: Linite plastica

Lipidosi con sovraccarico di trigliceridi

ORPHA165

MIM: 275630

La lipidosi con sovraccarico di trigliceridi o malattia da accumulo di lipidi neutri (NLSD) fa parte di un gruppo di malattie caratterizzate da un difetto della degradazione dei trigliceridi citoplasmatici e dal loro accumulo nei vacuoli lipidici nella maggior parte dei tessuti corporei. Il gruppo è eterogeneo: attualmente sono stati distinti casi di NLSD associati a ittiosi (NLSD/malattia di Dorfman-Chanarin; si veda questo termine) e di casi di NLSD associati a miopatia (NLSDM/miopatia da accumulo di lipidi neutri). Questo gruppo di malattie è molto raro e la prevalenza non è nota (sono stati descritti circa 50 casi, di cui 3 con NLSDM) a causa della non specificità dei segni. Nella NLSD, nel 95% dei casi è presente ittiosi generalizzata; nel 60% dei casi, una sindrome miopatica moderata (o livelli enzimatici anomali nel siero), un ritardo mentale e una moderata epatomegalia (o anomalia funzionale del fegato); nel 40% dei casi, anomalie oculari (cataratta, retinopatia) e uditive (sordità); nel 20% dei casi, una neuropatia e bassa statura. La trasmissione della malattia è autosomica recessiva. La NLSD/malattia di Dorfman-Chanarin è dovuta alle mutazioni del gene ABHD (3p21) e la NLSDM dalle mutazioni del gene PNPLA2/ATGL (localizzato su 11p15.5). La diagnosi biologica si basa sull'evidenza dei leucociti nei vacuoli dei lipidi neutri e da un difetto della degradazione dei trigliceridi citoplasmatici nelle cellule in coltura (linfoblasto o fibroblasti), mentre è normale la funzione mitocondriale (in particolare, il trasporto e la beta-ossidazione degli acidi grassi). È possibile anche la diagnosi genetica. Le diagnosi differenziali si pongono con le malattie mitocondriali da accumulo di trigliceridi citoplasmatici (difetti della carnitina, della carnitina-palmitoil-transferasi o degli enzimi di ossidazione degli acidi grassi; si vedano questi termini). Non esiste un trattamento in grado di correggere il deficit metabolico. Nella NLSD/malattia di Dorfman-Chanarin, la gravità della malattia dipende dalla miopatia e dalle malattie correlate (che possono comprendere un coinvolgimento di tipo oculare e cerebrale). L'evoluzione della malattia varia tra i diversi pazienti, ma è relativamente lenta. Alcuni pazienti raggiungono l'età adulta. *Autori: Dott. R. Salvayre, Dott. Negro-Salvayre e Dott. J. Fisher (marzo 2007)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Lipodistrofia - anomalia di Rieger - diabete

Vedere: Sindrome SHORT

Lipodistrofia associata all'HIV

Vedere: Lipodistrofia nei pazienti affetti dal virus dell'immuno-deficienza umana

Lipodistrofia congenita di Berardinelli-Seip

ORPHA528

MIM: 269700

La lipodistrofia congenita di Berardinelli-Seip (BSCL) è caratterizzata dall'associazione tra lipoatrofia, ipertrigliceridemia, epatomegalia e caratteristiche acromegaloidi. La BSCL appartiene al gruppo delle sindromi da insulino-resistenza estrema, che comprende anche il leprecaunismo, la sindrome di Rabson-Mendenhall, la lipodistrofia generalizzata acquisita, e l'insulino-resistenza tipo A e B (si vedano questi termini). La prevalenza di BSCL nella popolazione generale europea è stimata in 1/400.000. La BSCL si associa all'insulino-resistenza che esita nel diabete mellito clinicamente manifesto con esordio durante la seconda decade di età. Le complicazioni comprendono la cardiomiopatia ipertrofica, la steatosi epatica con disfunzione del fegato, l'ipertrofia muscolare, alcuni disturbi endocrini (crescita accelerata nella prima infanzia, pubertà precoce ecc.) e cisti ossee con fratture spontanee.

Sono stati identificati due geni-malattia: AGPAT2 (9q34), che codifica per un enzima chiave nella biosintesi dei trigliceridi (1-acil-glicerolo-3-fosfato-O-aciltransferasi-2), e BSCL2 (11q13), che codifica per la proteina seipina. È stato osservato un deficit cognitivo nella maggior parte dei pazienti con mutazioni in BSCL2. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sul riconoscimento del quadro clinico e dei disturbi biochimici correlati, e può essere confermata dai test genetici. Le diagnosi differenziali si pongono con le laminopatie e la sindrome di Parry-Romberg (si vedano questi termini). La prognosi dipende dalla presenza delle complicazioni correlate. *Autore: Prof. L. Van Maldergem (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lipodistrofia da deficit dei fattori di crescita peptidici

ORPHA1979

MIM: 233805

Il deficit dei fattori di crescita peptidici è caratterizzato dalla perdita di strati di grasso sottocutaneo sugli arti, lipodistrofia al viso e al tronco e dermopatia simile allo scleroderma (ispessimento della cute a livello del palmo delle mani e della pianta dei piedi, alterazioni della pigmentazione cutanea sugli arti e al tronco). La sindrome è stata descritta solo in una famiglia con 3 fratelli affetti. Altri segni clinici comprendono le contratture articolari, la riduzione relativa del peso, la facies caratteristica con naso a becco d'uccello e la micrognazia. Un fratello presentava anche diabete mellito insulino-resistente. La sindrome è causata dall'effetto combinato della riduzione dell'attività dell'insulina, del fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) e del fattore di crescita epidermico (EGF). La malattia condivide caratteristiche cliniche con la sindrome di Werner (si veda questo termine). *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lipodistrofia familiare parziale, tipo 2 (FPLD2)

Vedere: Lipodistrofia parziale familiare, tipo Dunnigan

Lipodistrofia generalizzata acquisita

ORPHA79086

La lipodistrofia generalizzata acquisita appartiene a un gruppo di sindromi lipodistrofiche caratterizzate dalla perdita di tessuto adiposo. È una sindrome da insulino-resistenza che porta a un aumento del rischio cardiovascolare. La lipodistrofia generalizzata acquisita si associa a una perdita selettiva di tessuto adiposo sottocutaneo che insorge solo sulle estremità (facies, arti inferiori e superiori, palmo delle mani e, a volte, piante dei piedi). Sono stati descritti più di 100 casi e il rapporto femmina/maschio è di 3:1. Il fenotipo clinico è simile a quello della sindrome di Berardinelli-Seip (si veda questo termine), ma la lipoatrofia compare in seguito durante l'infanzia, l'adolescenza o l'età adulta, e pertanto si pensa che la sindrome sia acquisita. In alcuni casi, la perdita di tessuto adiposo è localizzata, specie se è preceduta da una panniculite. La sindrome si associa a un appetito vorace e a una crescita accelerata negli adolescenti. In un terzo dei casi si manifesta acanthosis nigricans e sindrome dell'ovaio policistico (si vedano questi termini). Sono comuni anche l'epatomegalia con steatosi e il rischio di progressione cirrognica. Da un punto di vista biologico, si rileva iperinsulinemia e diabete insulino-resistente, spesso associati a una grave ipertrigliceridemia con bassi livelli plasmatici di leptina e adiponectina. Recentemente è stata osservata una proteinuria associata a glomerulosclerosi focale segmentale o con glomerulonefrite membranoproliferativa, così come una deregolazione dell'ormone della crescita. Sono state descritte tre forme del-

la malattia: 1) una forma con panniculite (infiammazione dei noduli seguita da lipoatrofia); 2) una forma autoimmune che è regolarmente associata ad altre condizioni come l'epatite cronica attiva, la tiroidite di Hashimoto e l'anemia emolitica, ma anche alla dermatomiosite e alla sindrome di Sjögren (si vedano questi termini); 3) la forma idiopatica. La causa della malattia non è nota. Possono esserci fattori scatenanti di tipo infettivo (di recente è stato descritto un caso della forma con panniculite comparsa in seguito alla tubercolosi) o un meccanismo autoimmune. Una recente pubblicazione ha dimostrato l'attivazione della via classica del complemento (low C4), che è in contrasto con la lipodistrofia parziale acquisita (si veda questo termine) che colpisce la parte superiore del corpo ed è caratterizzata da un'attivazione della via alternativa del complemento (low C3). Nei pazienti con dermatomiosite è stata descritta la progressione verso la lipoatrofia parziale, focale o generalizzata, che potrebbe costituire una forma di recidiva tardiva, dove è più comune la presenza dell'anticorpo anti-p155. L'ipotesi di un fattore genetico alla base non è stata esclusa. La diagnosi è clinica e dovrebbe essere confermata mediante una valutazione del grasso corporeo, in particolare mediante l'assorbimetria a doppio raggio fotonico e la risonanza magnetica. La diagnosi differenziale si pone con altre forme di insulino-resistenza (sindrome di Rabson-Mendenhall, leprecaunismo, lipodistrofia tipo Berardinelli e la sindrome da insulino-resistenza tipo A e B; si vedano questi termini) e altre lipodistrofie. Il trattamento delle manifestazioni metaboliche non si differenzia dal trattamento delle altre forme di insulino-resistenza: esercizio fisico, sensibilizzatori dell'insulina come la metformina o pioglitazone, insulina (o preferibilmente analoghi dell'insulina), antipertensivi, e il monitoraggio e trattamento dell'ipertrigliceridemia. L'efficacia della leptina umana ricombinante è stata dimostrata a livello metabolico, ma tale terapia non è disponibile in tutti i Paesi. In forme autoimmuni gravi della malattia, potrebbe essere indicata la terapia immunosoppressiva. La prognosi non è ben chiara, ma è probabilmente correlata al rischio cardiovascolare (legato alla sindrome da insulino-resistenza) e alla causa alla base della malattia. *Autore: Dr. M-C. Vantyghem (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lipodistrofia generalizzata congenita

Vedere: Lipodistrofia congenita di Berardinelli-Seip

Lipodistrofia intestinale

Vedere: Malattia di Whipple

Lipodistrofia nei pazienti affetti dal virus dell'immunodeficienza umana

ORPHA79089

La lipodistrofia nei pazienti affetti dal virus dell'immunodeficienza umana è caratterizzata da lipoatrofia del viso, delle estremità, del tronco, doppio mento, accumulo di grasso nella parte posteriore del collo (gobba del bufalo) e obesità intradominale. È la lipodistrofia più frequente. Nel 50% dei casi insorge dopo un anno di terapia con inibitori delle proteasi (ritonavir, indinavir e, meno comunemente, amprenavir) e nel 90% dei casi dopo 4 anni di trattamento con questi farmaci. Queste distrofie sono anche favorite dalla ripresa del sistema immunitario, in concomitanza con una riduzione della carica virale, soprattutto nei casi di infezione da HIV di lunga durata o negli stadi avanzati. La sintomatologia della sindrome dipende dall'indice di massa corporea, dall'età, dal sesso (la lipoatrofia della regione mammaria nelle donne) e dall'etnia. Biologicamente, è frequente l'iperinsulinismo, mentre è molto raro il diabete. È presente ipertrigliceridemia con aumento del colesterolo totale e diminuzione del colesterolo HDL. I trattamenti antiretrovirali provocano un deficit funzionale mitocondriale, che favorisce la comparsa di neuropatia periferi-

ca, miopatia cardiaca e scheletrica, steatosi epatica, persino pancreatite. La terapia si basa sul cambiamento del trattamento antivirale (se possibile), l'esercizio fisico, la cura della sindrome metabolica con trattamento standard, evitando la metformina, che può a volte produrre acidosi lattica. Il rischio di acidosi lattica è maggiore se il paziente ha avuto precedenti reazioni avverse o storia di malnutrizione. La prognosi dipende dall'elevata frequenza di complicazioni cardiovascolari. *Autore: Dott. M-C. Vantyghem (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lipodistrofia parziale acquisita

ORPHA79087

MIM: 608709

La lipodistrofia parziale acquisita o sindrome di Barraquer-Simons è caratterizzata dall'associazione tra lipoatrofia che colpisce la metà superiore del corpo e lipoipertrofia delle cosce. Sono stati descritti più di 250 casi, con un rapporto femmina/maschio di 3:1. L'anamnesi familiare è di solito negativa per lipodistrofia. Questa sindrome si manifesta durante l'infanzia o l'adolescenza. La lipoatrofia compare prima sul viso, si estende al collo, alle spalle, agli arti superiori, poi al torace. Si associa a volte a sordità percettiva, epilessia, ritardo mentale e persino miopatia. Occasionalmente sono presenti alterazioni metaboliche. In un terzo dei pazienti è stata osservata glomerulonefrite mesangiocapillare, associata a IgG tipo C3 (C3NeF) e, nel 90% dei casi, a bassi livelli di complemento. In alcuni casi la malattia si associa ad altre patologie autoimmuni. Sono state identificate mutazioni del gene della lamina B2, proteina dell'involucro nucleare. È possibile trattare chirurgicamente la lipodistrofia, soprattutto per finalità estetiche. La terapia della sindrome metabolica, quando presente, non differisce da quella delle altre condizioni con insulino-resistenza: esercizio fisico, insulino-sensibilizzanti (metformina o glitazone), insulina (preferibilmente gli analoghi), trattamento dell'ipertensione e dell'ipertrigliceridemia. È consigliato il follow-up nefrologico. La prognosi non è nota; dipende dalla nefropatia, che può evolvere verso l'insufficienza renale. *Autore: Dott. M-C. Vantyghem (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lipodistrofia parziale familiare associata a mutazioni di PPARγ

ORPHA79083

MIM: 604367

La lipodistrofia parziale familiare associata a mutazioni di PPARγ (peroxisome proliferative activated receptor gamma) fa parte del gruppo delle sindromi lipodistrofiche, caratterizzate da anomalie di reparo del tessuto adiposo, spesso associate a insulino-resistenza grave (iperinsulinemia superiore a 20 mU/L), intolleranza ai carboidrati o diabete, ipertrigliceridemia con bassi livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) e ipertensione arteriosa. Sono frequenti l'acanthosis nigricans, la steatosi epatica e la sindrome dell'ovaio policistico. La lipodistrofia parziale familiare associata a mutazioni di PPARγ è molto rara; sono stati descritti una dozzina di casi. Questa sindrome è caratterizzata da lipoatrofia distale: infatti, il tessuto adiposo del viso può essere aumentato, diminuito o normale. Sono anche presenti diabete, ipertensione e ipertrigliceridemia. Le anomalie metaboliche sono più marcate e prevalgono rispetto a quelle lipoatrofiche. La trasmissione è autosomica dominante. Il PPARγ, fattore di trascrizione nucleare che si lega al recettore RXR dell'acido retinoico, è implicato nella differenziazione degli adipociti. Le mutazioni di PPARγ note (ad esempio F388L, R425C, V290M, P467L) causano anomalie nel dominio di legame o di trasattivazione. La diagnosi precoce permette di identificare e curare la sindrome metabolica. È possibile correggere chirurgicamente

la lipodistrofia. La terapia della sindrome da insulino-resistenza non differisce da quella delle altre condizioni associate a insulino-resistenza: esercizio fisico, insulino-sensibilizzanti (metformina o glitazone), insulina (preferibilmente gli analoghi), antipertensivi e trattamento della dislipidemia. Alcune sperimentazioni cliniche hanno dimostrato l'efficacia della leptina nella terapia della lipodistrofia di Dunnigan, ma questo farmaco non è stato sperimentato nelle forme di lipodistrofia da mutazione di PPARG. Il rischio di complicazioni cardiovascolari è elevato, ma la prognosi a lungo termine non è nota, soprattutto se la diagnosi è precoce. *Autore: Dott. M-C. Vantyghem (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lipodistrofia parziale familiare, tipo 1

Vedere: Lipodistrofia parziale familiare, tipo Köbberling

Lipodistrofia parziale familiare, tipo 2

Vedere: Lipodistrofia parziale familiare, tipo Dunnigan

Lipodistrofia parziale familiare, tipo 3

Vedere: Lipodistrofia parziale familiare associata a mutazioni di PPARG

Lipodistrofia parziale familiare, tipo Dunnigan

ORPHA2348

MIM: 151660

La lipodistrofia parziale familiare tipo Dunnigan fa parte del gruppo delle lipodistrofie parziali con insulino-resistenza. Si tratta di una patologia a trasmissione autosomica dominante la cui prevalenza non è nota. Clinicamente, è caratterizzata in particolare dall'assenza del tessuto adiposo sottocutaneo nella parte inferiore del corpo (arti, natiche e tronco), che coesiste con l'accumulo di tessuto adiposo al viso e al collo, che conferisce un aspetto pseudocushingoide. Altri segni comprendono l'acanthosis nigricans (lesione cutanea associata a resistenza insulinica), l'ipertrofia muscolare con vene prominenti sugli arti, l'epatomegalia con steatosi epatica. Questi segni si sviluppano progressivamente durante l'adolescenza. Nelle femmine, dopo la pubertà, si osservano frequentemente irsutismo e irregolarità dei cicli mestruali, riconducibili alla sindrome dell'ovaio policistico. Per quanto riguarda i parametri biologici si evidenziano ipertrigliceridemia, a volte importante, responsabile di pancreatite acuta, bassi livelli di colesterolo HDL, e iperinsulinemia correlata all'insulino-resistenza. Spesso il diabete insorge durante l'evoluzione della malattia. Il rischio cardiovascolare è elevato. La terapia si propone di correggere le alterazioni metaboliche con la dieta e/o con i farmaci (ipolipidizzanti e antidiabetici). Il gene responsabile della sindrome di Dunnigan è localizzato sul cromosoma 1q21 e codifica per la lamina A/C. La maggior parte dei casi è dovuta a mutazioni in eterozigosi nel codone 482 (dominio C-terminale). Altre alterazioni in questo gene sono responsabili di distrofie muscolari cardiache e/o scheletriche, di una forma di neuropatia assonale di Charcot-Marie-Tooth, di sindromi da invecchiamento precoce (displasia acromandibolare, progeria di Hutchinson-Gilford) e di una dermatopatia restrittiva. Data la presenza di fenotipi misti, nei pazienti con sindrome di Dunnigan è indicata una visita cardiologica per escludere i difetti di conduzione pericolosi per la vita. *Autore: Dott. C. Vigouroux (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della lipodistrofia parziale familiare, tipo Dunnigan

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Lipodistrofia parziale familiare, tipo Köbberling

ORPHA79084

MIM: 608600

La lipodistrofia parziale familiare tipo Köbberling fa parte del gruppo delle sindromi lipodistrofiche, caratterizzate da anomalie di riparo del tessuto adiposo, spesso associate a insulino-resistenza grave (iperinsulinemia superiore a 20 mUI/L), intolleranza ai carboidrati o diabete, ipertrigliceridemia con bassi livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) e ipertensione arteriosa. Sono comuni l'acanthosis nigricans, la steatosi epatica e la sindrome dell'ovaio policistico. La lipodistrofia parziale familiare tipo Köbberling è rara: sono stati descritti 16 pazienti tra il 1975 e il 2003. Questa sindrome è caratterizzata dalla perdita di tessuto adiposo nel sottocute degli arti inferiori, accumulo di grasso sottocutaneo a livello del tronco, viso normale e, soprattutto, ipertensione arteriosa. Nella maggior parte dei casi è presente diabete e ipertrigliceridemia, che può provocare pancreatite acuta. Dato che questo profilo clinico-biologico non è caratteristico, la malattia non viene di solito diagnosticata; la diagnosi è resa difficile dalla mancanza di test di validazione genetica e dalla elevata frequenza della obesità androide nella popolazione generale. La trasmissione sembra autosomica dominante. La causa della malattia non è nota. La terapia della sindrome da insulino-resistenza non differisce da quella indicata nelle altre patologie con insulino-resistenza: esercizio fisico, insulino-sensibilizzanti (metformina o glitazone), insulina (preferibilmente gli analoghi), antipertensivi, follow-up e trattamento dell'ipertrigliceridemia. Il rischio di complicazioni cardiovascolari è elevato, ma la prognosi a lungo termine non è nota, soprattutto se la diagnosi è precoce. *Autore: Dott. M-C. Vantyghem (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lipodistrofie localizzate

ORPHA79088

Le lipodistrofie localizzate sono caratterizzate dalla perdita di tessuto in piccole aree del corpo. Il termine comprende un gruppo eterogeneo di affezioni, la cui prevalenza varia a seconda della causa. Sono frequenti le lipodistrofie causate da una cattiva tecnica di iniezione durante la somministrazione di insulina. Le diagnosi differenziali si pongono con la sclerodermia, l'atrofia idiopatica del derma di Pasini e Pierini e la panatrofia di Gowers. Queste lipodistrofie localizzate possono essere dovute a una causa iatrogena correlata all'iniezione di altre sostanze come gli steroidi, la somatostatina, il copaxone (somministrato per la sclerosi a placche) o materiale esogeno. Sono a volte scatenate dalla pressione o dalla panniculite, come la panniculite nodulare non suppurativa (sindrome di Weber-Christian). La malattia di Dercum (adiposi dolorosa) è una malattia rara, caratterizzata da depositi adiposi dolorosi, a comparsa progressiva, che colpisce di solito le donne obese in menopausa. La lipodistrofia sclerodermiforme dell'addome e delle cosce può causare una reazione "graft versus host" (GVH) dopo allotrapianto di midollo per una malattia ematologica. Le cause idiopatiche non sono rare. Il trattamento, se possibile, deve mirare a rimuovere la causa: cambiamento della tecnica di iniezione dell'insulina, chirurgia plastica se necessaria, oppure terapia immunosoppressiva nel caso di reazione GVH. Le lipodistrofie localizzate associate a insulino-terapia regrediscono di solito entro qualche settimana, dopo avere cambiato il sito di iniezione e avere modificato eventualmente la lunghezza dell'ago. La prognosi dipende dalla causa, ma è peggiore nel caso della panniculite o della reazione GVH. *Autore: Dott. M-C. Vantyghem (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lipodistrofie primitive

ORPHA90970

Le lipodistrofie primitive sono un gruppo eterogeneo di malattie molto rare, caratterizzate dalla perdita generalizzata o localizzata del grasso corporeo (lipoatrofia). La prevalenza è stata stimata in meno di 1 caso ogni 100.000. In alcune forme, la lipoatrofia si associa a ipertrofia selettiva di altri depositi di grasso. Sono spesso presenti i segni clinici dell'insulino-resistenza: acanthosis nigricans e iperandrogenismo. Tutte le lipodistrofie si associano ad alterazioni dismetaboliche con insulino-resistenza, alterazioni della tolleranza al glucosio o diabete e ipertrigliceridemia, che può causare pancreatite acuta. Il diabete provoca complicazioni croniche, che colpiscono la retina, i reni, i nervi e il sistema cardiovascolare, e steatosi epatica, che può evolvere verso la cirrosi. Le forme genetiche di lipodistrofia generalizzata (o lipodistrofia congenita di Berardinelli-Seip; si veda questo termine) sono dovute, in molti casi, alle mutazioni recessive di due geni: BSCL2, che codifica per la seipina, oppure BSCL1, che codifica per AGPAT2, un'aciltransferasi coinvolta nella sintesi dei trigliceridi. La causa della lipodistrofia generalizzata (sindrome di Lawrence; si veda questo termine) non è nota, anche se essa viene a volte associata ai segni dell'autoimmunità. Le lipodistrofie parziali possono essere familiari a trasmissione dominante. Sono state identificate mutazioni eterozigoti nel gene LMNA, che codifica per la lamina nucleare A/C o nel gene PPAR γ , che codifica per il fattore di trascrizione adipogenica PPAR gamma. Alcune forme meno tipiche di lipodistrofia, caratterizzate da segni di invecchiamento precoce, sono state associate alle mutazioni del gene LMNA o del gene ZMPSTE24, che codificano per la proteasi responsabile della maturazione della prelamina A in lamina A. La lipodistrofia parziale acquisita (sindrome di Barraquer-Simons; si veda questo termine) è caratterizzata dalla perdita di grasso nella regione cefalotoracica. L'eziologia non è nota, ma le mutazioni del gene LMNB2, che codifica per la lamina B2, una proteina della lamina, rappresentano fattori di suscettibilità. Le terapie antiretrovirali fortemente attive nell'infezione da HIV costituiscono al momento la principale causa delle sindromi lipodistrofiche secondarie acquisite. La diagnosi genetica viene eseguita presso laboratori specializzati e, nelle forme più gravi, può essere proposta la diagnosi prenatale. Il trattamento del diabete, della dislipidemia e delle complicazioni correlate si basa sulle classiche strategie di intervento. Sono utili i farmaci insulino-sensibilizzanti. Le sperimentazioni terapeutiche della leptina umana ricombinante su pazienti con livelli bassi di leptina hanno dato buoni risultati sulle alterazioni epatiche e metaboliche. La prognosi dipende dalla precocità e dalla gravità delle complicazioni diabetiche, cardiovascolari e epatiche. *Autore: Dott. J. Capeau (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lipoma nasopalpebrale - coloboma - telecanto

ORPHA2399

MIM: 167730

Questa sindrome è caratterizzata da lipomi nasopalpebrali, coloboma bilaterale delle palpebre e telecanto. È stata descritta in meno di 30 pazienti. Altri sintomi sono l'ipoplasia della mascella, l'ipertelorismo e alcuni dismorfismi. Viene trasmessa come carattere autosomico dominante a penetranza completa. Può essere necessario un intervento chirurgico per correggere il coloboma palpebrale e rimuovere i lipomi nasopalpebrali bilaterali. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lipomatosi centrale non incapsulata

Vedere: Lipomatosi simmetrica familiare

Lipomatosi cervicale familiare benigna

Vedere: Lipomatosi simmetrica familiare

Lipomatosi congenita del pancreas

Vedere: Sindrome di Shwachman-Diamond

Lipomatosi mesosomatica di Roch-Leri

ORPHA529

La lipomatosi mesosomatica di Roch-Leri è una lipomatosi familiare a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da numerosi piccoli lipomi di 2-5 cm di diametro che si moltiplicano sottocute in un terzo circa del corpo, soprattutto sugli avambracci, sulle aree periferiche del tronco, sulla parte prossimale delle cosce. Occasionalmente, quando vengono compressi contro una superficie resistente oppure se istologicamente possiedono una componente vascolare o muscolare liscia (angioliipoma, angiomioliipoma), possono essere dolorosi. Non causano nessuna complicità e possono facilmente essere rimossi in anestesia locale se non sono troppo numerosi e confluenti. *Autore: Dott. C. Blanchet-Bardon (aprile 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lipomatosi simmetrica familiare

ORPHA2398

MIM: 151800

La lipomatosi simmetrica familiare è caratterizzata dall'accumulo significativo e simmetrico di masse adipose a livello della testa, del collo e della parte superiore del tronco. La prevalenza non è nota; l'incidenza è 1/25.000. La malattia colpisce soprattutto gli uomini, tra i 30 e i 60 anni. L'accumulo di tessuto adiposo aumenta progressivamente, causando spesso immobilità del collo e dolori. La malattia si associa spesso a intossicazione alcolica e neuropatia. Può anche essere presente una sindrome da insulino-resistenza. In alcuni casi sono state identificate mutazioni nel DNA mitocondriale, soprattutto quando la lipomatosi simmetrica familiare evolve in un contesto di malattie familiari multisistemiche. Il trattamento si basa sulla prevenzione dell'intossicazione alcolica, quando presente. Al momento non è disponibile una terapia farmacologica, ad eccezione di quella in uso per trattare l'eventuale sindrome metabolica associata. Stante la mancanza di cure, la sindrome di solito non regredisce. La malattia può comportare un rischio di complicazioni cardiovascolari, secondarie alla sindrome da insulino-resistenza. Può essere proposto un trattamento chirurgico (liposuzione, lipectomia ecc.), quando le masse adipose diventano troppo voluminose e quindi fastidiose, ma la prognosi correlata al rischio di ricorrenza non è nota. *Autore: Dott. M-C. Vantyghem (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lipomucopolisaccaridosi

Vedere: Sialidosi, tipo 1

Lipoproteinosi

ORPHA530

MIM: 247100

La lipoproteinosi (LIP), nota anche come ialinosi cutanea e mucosa o sindrome di Urbach-Wiethe, è una malattia autosomica recessiva, che si manifesta nella prima infanzia con raucedine, seguita da cicatrici vaiolo-simili e acneiformi, infiltrazione e ispessimento della cute e di alcune mucose. Sono stati descritti più di 250 casi nel mondo. L'esame istologico e ultrastrutturale evidenzia un deposito diffuso di materiale simil-ialino e l'interruzione/duplicazione della membrana basale

localizzata attorno ai vasi sanguigni e nella giunzione dermo-epidermica. La LiP è stata mappata sul cromosoma 1q21 e sono state identificate mutazioni patogenetiche con perdita di funzione nel gene della proteina 1 della matrice extracellulare (ECM1). Raramente sono stati osservati effetti benefici significativi dopo trattamento con steroidi per via orale. Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato l'utilità della chirurgia laser al diossido di carbonio applicata alle corde vocali ispessite e alle papule granulari sul margine palpebrale. Recentemente, è stata descritta una diagnosi rapida di LiP attraverso un'indagine immunocitochimica della cute con anticorpi anti-ECM1. I pazienti hanno mostrato un'immunocolorazione ridotta o assente. *Autore: Dott. T. Hamada (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lisina alfa-chetoglutarato reductasi

Vedere: Iperlisinemia

Lissencefalia

ORPHA48471

Il termine lissencefalia si riferisce a un gruppo di malformazioni rare accomunate da anomalie delle circonvoluzioni cerebrali (caratterizzate dalla semplificazione o dall'assenza della plicatura) associate a una anomala organizzazione degli strati corticali, secondaria ai difetti della migrazione neuronale durante l'embriogenesi. I bambini affetti da lissencefalia presentano disturbi dell'alimentazione e della deglutizione, alterazioni del tono muscolare (ipotonia precoce e successivamente ipertonia degli arti), convulsioni (in particolare, spasmi infantili) e grave ritardo psicomotorio. Sono state descritte forme diverse di lissencefalia e la classificazione corrente si basa sulle malformazioni correlate e sull'eziologia. Sono stati distinti due grandi gruppi: la lissencefalia classica (e le sue varianti) e la lissencefalia con aspetto "ciottolato". Nella lissencefalia classica (tipo 1), la corteccia è ispessita e presenta quattro strati, rispetto ai sei normali. Nelle varianti della lissencefalia classica, sono presenti anomalie extracorticali (agenesia totale o subtotale del corpo calloso e/o ipoplasia cerebellare). Si possono distinguere quattro forme in base all'eziologia genetica: anomalie del gene LIS1 (lissencefalia isolata e sindrome di Miller-Dieker), anomalie dei geni TUBA3 e DCX e lissencefalie da mutazioni del gene ARX (lissencefalia tipo 1 legata all'X con agenesia del corpo calloso, XLAG; si veda questo termine). L'incidenza complessiva delle lissencefalie tipo 1 è circa 1/100.000 nati. Oltre a queste quattro condizioni, devono essere incluse, nel gruppo delle lissencefalie classiche, le lissencefalie isolate senza causa genetica nota, le lissencefalie con microcefalia grave (microlissencefalia) e le lissencefalie associate a sindromi polimalformative. La lissencefalia con aspetto ciottolato (tipo 2) è presente in tre condizioni cliniche: le sindromi di Walker-Warburg, MEB (muscolo-occhio-cervello) e Fukuyama (si vedano questi termini). È caratterizzata dalla completa disorganizzazione dell'organogenesi cerebrale, con una superficie corticale irregolare (con aspetto ciottolato o zigrinato). La microscopia mostra la completa disorganizzazione della corteccia e l'assenza di strati distinguibili. La presa in carico è solo sintomatica (i problemi della deglutizione necessitano di una dieta adeguata, al fine di prevenire l'aspirazione del cibo; la fisioterapia respiratoria e articolare evita i problemi ortopedici correlati all'ipotonia e al trattamento del reflusso gastroesofageo). L'epilessia è spesso resistente al trattamento. L'encefalopatia associata alla lissencefalia è spesso grave e i bambini affetti dipendono completamente dalla persona che si prende cura di loro. *Autore: Prof. A. Verloes (giugno 2007)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Lissencefalia associata al cromosoma 17

Vedere: Lissencefalia, tipo 1, da anomalie di LIS1

Lissencefalia con genitali anomali

Vedere: Lissencefalia tipo 1 legata all'X, con agenesia del corpo calloso

Lissencefalia da anomalie del cromosoma 17

Vedere: Lissencefalia, tipo 1, da anomalie di LIS1

Lissencefalia da mutazione di LIS1

ORPHA95232

MIM: 607432

Laboratori

Diagnosi molecolare della lissencefalia (gene LIS1)

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. SIMI Paolo

Lissencefalia isolata tipo 1, senza difetti genetici noti

ORPHA1084

La lissencefalia isolata tipo 1, in assenza di un'anomalia genetica identificata, appartiene al gruppo geneticamente eterogeneo delle lissencefalie classiche. Si tratta di una diagnosi di esclusione, quando non si associano malformazioni e l'anamnesi familiare è negativa, in assenza di mutazioni nei geni implicati nella lissencefalia classica (LIS1, DCX). *Autore: Prof. A. Verloes (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della lissencefalia isolata di tipo 1 (geni LIS1 e TUBA1A)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Lissencefalia, tipo 1, da anomalie di LIS1

ORPHA531

MIM: 247200

La lissencefalia tipo 1 da anomalie di LIS1 o sindrome di Miller-Dieker (MDS) è una sindrome da delezione di geni contigui sul cromosoma 17p13.3, caratterizzata da lissencefalia classica (lissencefalia tipo 1) e segni facciali caratteristici. Possono fare parte di questa condizione altre malformazioni congenite. La MDS è, senza dubbio, una malattia rara osservata fino ad oggi in 11,7 per milione di nati vivi, anche se la prevalenza e l'incidenza sono probabilmente sottostimate. I bambini con MDS presentano un grave ritardo di crescita, di solito associato a epilessia e disturbi dell'alimentazione. La lissencefalia rappresenta lo spettro fenotipico estremo di un quadro di agiria generalizzata o agiria e pachigia frontale. In quasi il 100% dei pazienti sono presenti delezioni visibili o submicroscopiche della regione 17p13.3, che coinvolgono il gene LIS1. La presa in carico dei bambini con MDS è sintomatica. Per evitare le complicazioni legate ai problemi alimentari e della deglutizione (scarso stato nutrizionale, polmonite ab ingestis), si possono usare tubi naso-gastrici e si può effettuare una gastrostomia (soluzione a lungo termine). È molto importante il controllo delle convulsioni. *Autore: Dott. D. Pilz (aprile 2005)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. PITTALIS Maria Carla, Pr. RIZZO Nicola

Diagnosi citogenetica della sindrome di Miller-Dieker

Azienda USL Cesena, CESENA (FC)

Dr. PRAGLIOLA Antonella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Ospedale Santa Maria delle Croci, RAVENNA

Dr. TOSCHI Milla, Dr. TURCI Alessandra, Dr. VALENTI Annamaria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. PECILE Vanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, ROMA

Dr. AMINI Mostafà, Dr. CALVIERI Fabrizio, Dr. STAGNI Maria Letizia, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Ospedali Riuniti di Bergamo, BERGAMO

Dr. FACCHINETTI Barbara, Dr. GIUSSANI Ursula

Diagnosi molecolare della sindrome di Miller-Dieker

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Azienda Ospedaliera S. Anna, COMO

Dr. GIUDICI Carola, Dr. LINGERI Riccardo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Università degli Studi di Milano, MILANO

Dr. MARTINOLI Emanuela, Pr. RIVA Paola

Diagnosi molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. ROSSI Simona, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della lissencefalia (gene LIS1)

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. SIMI Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Ospedale Civile, BASSANO DEL GRAPPA (VI)

Dr. BONFANTE Aldo, Dr. SACCILOTTO Donatella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. LENZINI Elisabetta, Pr. ZACCHELLO Franco

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Laboratorio Analisi CITOTEST, SARMEOLA DI RUBANO (PD)

Dr. CARDARELLI Laura, Dr. ESPOSITO Giuseppe, Dr. GOMIRATO Sara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker (gene LIS1)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA

Dr. CELLI Paola, Dr. MONTALDI Anna

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI

Dr. CAVALIERE Maria Luigia, Dr. FIORETTI Gennaro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra, Dr. SENSI Alberto

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

AUSL di Imola, IMOLA (BO)

Dr. BARONCINI Anna, Dr. BATTAGLIA Paola, Dr. CAPUCCI Antonella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA

Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE

Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Azienda USL RMA - Centro per la Salute della Donna S. Anna, ROMA

Dr. GELLI Gian Franco, Dr. IACOBELLI Nadia, Dr. MUZI Maria Cristina, Dr. RASO Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker (gene LIS1)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. ANGIIONI Adriano, Dr. LOMBARDO Antonietta, Dr. ROBERTI Maria Cristina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA

Pr. BARLATI Sergio, Dr. BELLOTTI Daniela, Dr. MARCHINA Eleonora

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA

Dr. CAVALLI Pietro, Dr. RIBOLI Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Azienda Ospedaliera San Gerardo, MONZA E DELLA BRIANZA

Dr. CAPPELLINI Anna, Dr. CROSTI Francesca, Pr. DALPRÀ Leda, Dr. SALA Elena, Dr. VILLA Nicoletta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Università degli Studi di Pavia, PAVIA

Pr. ZUFFARDI Orsetta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Ospedali Riuniti "Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi", ANCONA

Dr. DISCEPOLI Giancarlo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker, mediante FISH

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Pr. MIGONE Nicola, Dr. SAVIN Elisa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Università degli Studi di Sassari, SASSARI

Dr. FOGU Giuseppina, Pr. MONTELLA Andrea, Dr. SANNA Raimonda

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. BOSCO Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Miller-Dieker

Arcella Analisi Mediche Biolab S.r.L., PADOVA

Dr. CAMURRI Lamberto, Dr. GASPARONI Gianluigi, Dr. LIPPI Elisabetta, Dr. PREGNOLATO Giovanna

Associazioni

Fedra ONLUS

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Lissencefalia, tipo 1, da mutazione del gene doublecortin (DCX)

ORPHA2148

MIM: 300067

La lissencefalia tipo 1 da mutazione del gene "doppia corteccia" (doublecortin, DCX) è una malattia a trasmissione semi-dominante legata all'X, caratterizzata da deficit cognitivo e convulsioni, più gravi nei maschi. La prevalenza non è nota. I maschi affetti presentano una corteccia abnormemente spessa, con scarsa girazione (pachigia) o priva di circonvoluzioni (agiria). Le manifestazioni cliniche comprendono i problemi di alimentazione e di deglutizione, il tono muscolare anormale, le convulsioni e il ritardo psicomotorio da grave a profondo. Le femmine hanno un difetto meno grave correlato a eterotopia laminare sottocorticale o "doppia corteccia" (SCLH) e presentano segni clinici di gravità variabile, che variano dall'epilessia lieve, che si manifesta durante l'infanzia o l'adolescenza, con difficoltà scolastiche, alle crisi epilettiche refrattarie e deficit

cognitivo grave. La diagnosi dell'eterotopia laminare sottocorticale e della lissencefalia si basa sulla risonanza magnetica. Esisterebbe una correlazione tra il grado della pachigia corticale, la dilatazione dei ventricoli e lo spessore dell'eterotopia laminare e la precocità delle crisi e il deficit cognitivo grave. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene doublecortin (DCX, localizzato sul cromosoma Xq22.3-q23). Queste mutazioni provocano un difetto specifico della migrazione neuronale durante l'embriogenesi, che colpisce tutti i neuroni nei maschi (lissencefalia) o solo una popolazione neuronale nelle femmine eterozigoti; questo spiega la ragione per la quale le femmine affette presentano un difetto (SCLH) meno grave. Il gene DCX spiega il 50% dei casi di agiria, il 33% dei casi di pachigia frontale e il 75% dei casi di SCLH. Non esiste correlazione tra il tipo di mutazione e la gravità della malattia. La SCLH deve essere differenziata dall'eterotopia nodulare periventricolare, che è stata osservata nelle femmine ed è causata dalla mutazione del gene della filamina localizzato sul cromosoma X. Il quadro clinico è meno grave se l'esordio è tardivo e l'epilessia è moderata nell'età adulta. Le lissencefalie tipo 1 comprendono la sindrome di Miller-Dieker e le lissencefalie isolate da delezione o da mutazione puntiforme del gene LIS1, localizzato sul cromosoma 17 (si vedano questi termini). A differenza della lissencefalia da mutazione di DCX, queste lissencefalie non sono mai familiari. La diagnosi molecolare della SCLH e della lissencefalia è utile ai fini della consulenza genetica e dell'eventuale diagnosi prenatale precoce di questa grave encefalopatia epilettogena, prima del raggiungimento dello stadio fisiologico di comparsa dei giri (15^a settimana di amenorrea). Se la madre è portatrice della mutazione, la possibilità che abbia un figlio con la mutazione è del 50%. Anche quando la mutazione non è presente nel sangue materno, esiste un rischio per le successive gravidanze, correlato a un possibile mosaicismo germinale (5-10% dei casi). Le terapie antiepilettiche di solito riescono a controllare l'epilessia, sebbene in alcuni casi le convulsioni non scompaiano completamente nonostante l'uso di associazioni diverse di farmaci. Può essere necessario un catetere gastrico o addirittura una gastrotomia per evitare complicazioni legate ai problemi alimentari e di deglutizione (denutrizione, polmonite con rigurgito indotto). I problemi ortopedici (lussazione dell'anca, scoliosi progressiva) possono essere evitati con la correzione della postura e l'uso di un corsetto chirurgico, che permette di ritardare o evitare l'intervento chirurgico. La prognosi dipende dal coinvolgimento cerebrale. La lissencefalia è una malattia grave che può associarsi a menomazioni multiple. La prognosi della SCLH è molto variabile e dipende dalla gravità delle difficoltà di apprendimento e dell'epilessia. *Autori: Prof. V. des Portes (gennaio 2007).

Laboratori**Diagnosi molecolare della lissencefalia legata all'X (gene DCX)**

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare della lissencefalia isolata di tipo 1 ed eterotopia a banda sottocorticale (gene DCX)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Lissencefalia, tipo 1, legata all'X

Vedere: Lissencefalia, tipo 1, da mutazione del gene doublecortin (DCX)

Lissencefalia tipo 1 legata all'X, con agenesia del corpo calloso

ORPHA452

MIM: 300215

La lissencefalia associata al cromosoma X con agenesia del corpo calloso e genitali ambigui (XLAG) è una nuova sindrome

responsabile di un grave quadro clinico nei maschi. Questa malattia comprende la lissencefalia con un gradiente posteriore-anteriore e un moderato aumento dello spessore della corteccia cerebrale, agenesia del corpo calloso, epilessia grave a insorgenza neonatale, disfunzioni ipotalamiche che comprendono una mancata regolazione della temperatura corporea e genitali ambigui con micropene e criptorchidismo nei maschi. La XLAG differisce considerevolmente dalla lissencefalia classica in quanto lo spessore della corteccia cerebrale è solamente di 6-7 mm, rispetto ai 15-20 mm osservati nella lissencefalia classica associata a mutazioni dei geni LIS1 o DCX. Nel 2002 sono state identificate mutazioni nel gene homeobox aristaless-related X-linked (ARX) (OMIM 300382) nei pazienti con XLAG e in alcuni familiari di sesso femminile. La proteina ARX di topo e la proteina ARX umana hanno un alto livello di espressione nel telencefalo dorsale e ventrale, includendo la zona ventricolare neocorticale e la zona germinale dell'eminenza gangliare, con segnali di minore intensità nella zona subventricolare, nella placca corticale, nell'ippocampo, nei gangli basali e nel talamo ventrale. I topi deficienti di ARX mostravano una migrazione tangenziale alterata e un'anomala differenziazione degli interneuroni GABAergici nell'eminenza gangliare e nella neocorteccia. Inoltre era presente un alterato differenziamento testicolare. Queste caratteristiche comprendono alcuni degli aspetti clinici della sindrome XLAG nell'uomo. Le mutazioni di ARX nei pazienti XLAG sono in prevalenza mutazioni che causano una precoce interruzione della proteina (grosse delezioni, mutazioni frameshift, mutazioni nonsense, mutazioni dei siti di splicing), mentre le mutazioni missenso sono meno comuni e localizzate essenzialmente nel dominio homeobox. I pazienti portatori di mutazioni missenso non conservate all'interno del dominio homeobox mostrano una XLAG meno grave, mentre le mutazioni missenso conservate causano la sindrome di Proud (agenesia completa del corpo calloso con genitali ambigui). Una mutazione non conservata vicino al dominio aristaless in posizione C terminale causa una forma grave di XLAG con microcefalia e lieve ipoplasia cerebellare. Le mutazioni di ARX sono anche state associate a uno spettro di fenotipi più lievi, senza malformazioni evidenti nel cervello, come ad esempio gli spasmi infantili e una sindrome con ritardo mentale associato a movimenti distonici distali (sindrome di Partington), tratti autistici e ritardo mentale non sindromico. *Autori: Prof. R. Guerrini e Dott. F. Moro (giugno 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della lissencefalia di tipo 1, legata all'X, con genitali anomali (gene ARX)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Diagnosi molecolare della lissencefalia con genitali anomali (gene ARX)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Lissencefalia tipo 3 - displasia delle ossa metacarpali

ORPHA86822

MIM: 601160

Questa sindrome è caratterizzata da grave microcefalia, agiria, agenesia del corpo calloso, ipoplasia cerebellare, dismorfismi facciali e punteggiatura delle epifisi dei metacarpi. È stata descritta in 2 fratelli. La sindrome viene trasmessa come carattere autosomico recessivo e potrebbe essere una variante allelica della sindrome di Neu-Laxova e della lissencefalia tipo 3, con dilatazioni cistiche cerebellari e sequenza da acinesia fetale. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Lissencefalia tipo 3 - sequenza dell'acinesia fetale familiare

ORPHA86821

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra microencefalia, agenesia del corpo calloso, ipoplasia del tronco cerebrale, lesioni cistiche del cervelletto e sequenza da acinesia fetale. Finora sono stati riportati meno di 10 casi. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo e potrebbe essere una variante allelica della sindrome di Neu-Laxova e della lissencefalia tipo 3 con displasia delle ossa metacarpali. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Litiasi biliare con livelli bassi di fosfolipidi

ORPHA69663

MIM: 600803

La litiasi biliare con fosfolipidi bassi (LPAC) è caratterizzata dall'associazione tra le mutazioni di ABCB4 e una concentrazione bassa di fosfolipidi biliari, con colelitiasi ricorrente e sintomatica. Questa sindrome è poco comune e rappresenta un piccolo sottogruppo di pazienti affetti da una malattia sintomatica da calcoli biliari. I pazienti affetti dalla sindrome LPAC presentano tipicamente un'età inferiore ai 40 anni all'esordio dei sintomi, la ricorrenza dei sintomi biliari dopo una colecistectomia, focolai ipercogeni intraepatici o fango biliare o una microlitiasi lungo l'albero biliare. Un difetto della funzione di ABCB4 causa la formazione di bile a basso contenuto di fosfolipidi, litogenicità elevata e un aumento delle proprietà detergenti, che provocano lesioni della membrana del lume del dotto biliare e colestasi con aumento dell'attività della gamma-glutamilttransferasi (GGT) nel siero. I calcoli biliari intraepatici vengono evidenziati con l'ecografia, la tomografia computerizzata, la scansione addominale e la colangiopancreatografia mediante risonanza magnetica. I focolai ipercogeni intraepatici lungo l'albero biliare possono essere individuati con l'ecografia, mentre la composizione della bile epatica (contenuto di fosfolipidi) può essere definita con la duodenoscopia. In tutti i casi in cui la genotipizzazione di ABCB4 confermi la diagnosi della sindrome LPAC in un soggetto giovane-adulto, dovrebbe essere avviata immediatamente una terapia profilattica o curativa a lungo termine a base di acido ursodesossicolico (UDCA), per prevenire la ricorrenza della sindrome e delle complicazioni correlate. La colecistectomia è indicata in presenza di calcoli biliari sintomatici. Il drenaggio biliare o l'epatectomia parziale possono essere indicati in presenza di dilatazioni intraepatiche sintomatiche del dotto biliare, ricolme di calcoli biliari. I pazienti affetti da un'epatopatia allo stadio finale possono essere candidati al trapianto di fegato. *Autori: Prof. O. Rosmorduc, e Dott. R. Poupon (giugno 2007)*. Tratto da Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:29.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

LMS

Vedere: Sindrome da anomalie mammarie e degli arti

LNH

Vedere: Linfoma non-Hodgkin

Lobi dell'orecchio ispessiti - sordità conduttiva

ORPHA2405

MIM: 128980

Questa sindrome è caratterizzata da microtia con lobi delle orecchie ispessiti, micrognazia e sordità di conduzione se-

condaria ad anomalie congenite degli ossicini. È stata descritta in 2 famiglie. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Loiasi

ORPHA2404

La loiasi è una parassitosi causata dai nematodi del genere *Loa loa*. È presente solo in Africa, più specificamente è circoscritta alla foresta pluviale dell'Africa centrale. Si trasmette attraverso le mosche cavalline del genere *Chrysops*. I sintomi si possono manifestare da 1 a 15 anni dopo l'infezione, e comprendono edemi transitori localizzati (edemi di Calabar) e la migrazione dei vermi adulti nel sottocute o nella congiuntiva degli occhi. Sono possibili altre gravi complicazioni: endocarditi, glomerulonefriti ed encefaliti, che di solito insorgono a seguito di trattamenti impropri. La terapia d'elezione è la dietilcarbamazina, mentre trattamenti a base di ivermectina non sono ancora stati sperimentati in maniera idonea. *Autore: Dott. L. Paris (dicembre 2001)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lupus anticoagulante familiare

Vedere: Sindrome da antifosfolipidi

Lupus eritematoso boloso sistemico

ORPHA46489

Il lupus eritematoso boloso sistemico (LEBS) è una malattia vescicolare sottoepidermica generalizzata, presente nei pazienti con lupus eritematoso sistemico. Si tratta di una malattia rara con circa 70 casi descritti e un'incidenza annuale stimata in 0,2/1.000.000. Il LEBS di solito si manifesta nei giovani adulti, anche se in pochi casi isolati ne è stata segnalata la comparsa in pazienti più anziani. L'eruzione vescicolobolosa molto spesso si presenta sulla cute eritematosa, ma può anche insorgere sulla cute normale e si localizza di solito sulla parte superiore del tronco, sul viso e sul collo. Il LEBS è una malattia autoimmune, che si associa alla produzione di autoanticorpi che contrastano gli antigeni della membrana basale. Si distinguono tre forme che si differenziano, dal punto di vista immunologico, a seconda del tipo e della localizzazione degli autoanticorpi. Il LEBS tipo I (caratterizzato dalla presenza di anticorpi anticollagene tipo VII) è la forma più frequente. Il LEBS può essere trattato efficacemente con dapsons e regredisce in meno di un anno. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Vedere: Lupus eritematoso sistemico

Lupus eritematoso cutaneo

ORPHA535

Il lupus eritematoso (LE) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune, con un quadro clinico estremamente variabile per evoluzione e prognosi. Il 70-80% dei pazienti presenta segni cutanei (lupus eritematoso cutaneo - LEC). Il LEC comprende varie lesioni cutanee specifiche che sono suddivise in tre categorie, in base alla morfologia clinica, alla durata media delle lesioni e all'esame istopatologico di routine: LEC cronico in cui le lesioni discoidali sono i sintomi cutanei più frequenti (LED), LEC subacuto (LECS) e LEC acuto (LECA). L'eziologia del LE resta da chiarire. L'interazione tra fattori genetici, infettivi e ormonali scatena alterazioni dell'immunoregolazione che mediano la patogenesi di questa malattia. Negli USA, la prevalenza del LE sistemico è di 14,6-130/100.000; studi epidemiologici svolti in altri Paesi pressoché coincidono con

questi valori. La schermatura e la protezione solare sono considerati la prima regola nella gestione del LEC. Gli antimalarici sono molto importanti nel trattamento del LEC e rappresentano gli agenti sistemici di prima linea. I retinoidi, noti come farmaci sistemici di seconda linea, sono utilizzati a volte per trattare le forme croniche di LEC. Nei casi di LECA sono necessari farmaci immunosoppressivi sistemici per trattare la malattia sistemica attiva. Il prednisone orale o il metilprednisone parenterale dosato sono utili nei casi di esacerbazione dell'attività della malattia. Il talidomide costituisce una delle alternative terapeutiche più utili per il LED cronico refrattario anche se, a causa dei rischi di teratogenicità e polineuropatia, la sua distribuzione è limitata ad alcuni Paesi. Il trattamento d'elezione del LEC resta quello con corticosteroidi locali, specialmente nei casi di LED e LECS. Infine, l'educazione del paziente alla malattia è altrettanto importante nella gestione del LEC, perché allevia l'ansia e coinvolge il paziente attivamente nel trattamento. *Autori: Prof. P. Fabbri, Dott. C. Cardinali, Dott. B. Giomi e Dott. M. Caproni (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Lupus eritematoso sistemico

ORPHA536

MIM: 152700

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia clinicamente eterogenea, che ha un'origine autoimmune ed è caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi diretti contro antigeni nucleari. Si tratta di una malattia multisistemica, a espressione estremamente variabile. La prevalenza varia con l'etnia, ma è stimata globalmente in circa 1/1.000, con un rapporto femmina/maschio di 10:1. L'eterogeneità clinica della malattia riflette la sua complessa eziopatogenesi, che evidenzia l'importanza dei fattori genetici e della suscettibilità individuale ai fattori ambientali. Il LES può colpire ogni organo. I sintomi più comuni comprendono il rash cutaneo, l'artrite e l'affaticamento. Nella sua forma più grave, il LES può causare nefrite, disturbi neurologici, anemia e trombocitopenia. Oltre il 90% dei pazienti con LES presenta anticorpi antinucleo (ANA). È stato stabilito che i titoli anticorpali significativi sono quelli uguali o superiori a 1:80. Il LES è una malattia ricorrente con periodi di remissione. La terapia ha tre obiettivi principali: gestire i periodi acuti della malattia e le loro complicanze a rischio di vita, minimizzare il rischio di riacutizzazione durante i periodi di relativa stabilità, controllare i sintomi meno pericolosi, ma spesso debilitanti. L'idrossiclorochina e i farmaci antinfiammatori non steroidei vengono utilizzati nel caso di malattia lieve; i corticosteroidi e le terapie immunosoppressive sono generalmente utilizzate nei casi nei quali vengono coinvolti gli organi principali; la terapia con anticorpi monoclonali anti-CD20 viene impiegata nei pazienti con malattia grave, che non rispondono ai trattamenti convenzionali. Nonostante il significativo miglioramento della prognosi successivo all'introduzione dei corticosteroidi e dei farmaci immunosoppressori, il LES continua ad avere un impatto importante sulla mortalità e morbilità delle persone colpite. *Autori: Dott. J.J. Manson e Dott. A. Rahman (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi immunologica del lupus eritematoso sistemico
Policlinico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale
LES - Gruppo Italiano per la Lotta contro il Lupus Eritematoso Sistemico - ONLUS
ARMN - Associazione per le Malattie Reumatiche Infantili
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

M

**Macrocefalia - bassa statura
- paraplegia**

ORPHA2427

Questa sindrome è caratterizzata da macrocefalia, ipoplasia della porzione media della faccia, deficit cognitivo, bassa statura e gravi anomalie del sistema nervoso centrale (idrocefalo e malformazione di Dandy-Walker). È stata descritta in 2 adulti non consanguinei. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Macrocefalia di Fryns

Vedere: Macrocefalia - paraplegia spastica - dismorfismi

**Macrocefalia - immunodeficienza
- anemia**

ORPHA94061

Questa sindrome è caratterizzata da macrocefalia, immunodeficienza e anemia. È stata descritta in 2 pazienti. Uno di essi presentava anche lesioni della sostanza bianca periventricolare, mentre l'altro mostrava un ritardo della mielinizzazione nella stessa regione. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

**Macrocefalia - paraplegia spastica
- dismorfismi**

ORPHA2429

MIM: 600302

Questa sindrome molto rara associa paraparesi spastica progressiva, convulsioni, dismorfismi facciali caratteristici, ritardo mentale e macrocefalia postnatale. Il viso mostra lineamenti grossolani, fronte ampia con prominenza delle creste soprorbitali, filtro relativamente corto, con labbro superiore sottile e bocca larga. La somiglianza del viso tra i pazienti è straordinaria. Possono essere presenti obesità a livello del tronco e anomalie minori degli arti. Il ritardo mentale è variabile e necessaria di una presa in carico specifica. È indicata la fisioterapia per prevenire le contratture articolari degli arti inferiori. La trasmissione sembra autosomica recessiva. *Autore: Dott. J. Albuissou (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Macrogiuria - paralisi pseudobulbare

ORPHA2431

La macrogiuria centrale bilaterale (rolandica e perisilviana) è un'anomalia della migrazione neuronale caratterizzata da paralisi pseudobulbare, ritardo dello sviluppo, ritardo mentale moderato ed epilessia. È stata riscontrata in almeno 4 bambini. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Macroglobulinemia di Waldenström

ORPHA33226

MIM: 153600

La macroglobulinemia di Waldenström (MW) è una malattia linfoproliferativa delle cellule B, caratterizzata da accumulo di cellule monoclonali nel midollo osseo e nei tessuti linfatici periferici, associato alla produzione di proteine IgM sieriche monoclonali. La designazione patologica della MW, proposta dalla classificazione dei tumori dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, è quella di un linfoma linfoplasmacellulare. La MW ha un'incidenza complessiva di 2,5 per milione all'anno e comprende circa il 2% di tutti i tumori ematologici maligni. L'età media alla diagnosi è 63 anni. La MW ha un quadro clinico eterogeneo, che dipende dall'infiltrazione del tumore e dalla produzione e dall'accumulo di IgM nei tessuti. Le principali caratteristiche cliniche sono la citopenia, l'epatomegalia, la linfadenopatia, i sintomi principali, e una sindrome da iperviscosità (che si manifesta con emorragie oronasali). Il sintomo più comune è l'affaticamento, secondario all'anemia normocitica e normocromica. L'infiltrazione viscerale può colpire lo stomaco, il piccolo intestino, i polmoni, le ghiandole esocrine e la cute. Possono insorgere emorragia retinica e gravi complicazioni neurologiche. I segni neurologici possono essere moderati (cefalee, vertigini), oppure gravi (confusione mentale, ictus, deficit neurologici focali, gravi malattie motorie). Le principali complicazioni comprendono l'insufficienza midollare, la citopenia autoimmune, il linfoma a grandi cellule e le infezioni. La MW ha una chiara familiarità, anche se non è stato finora individuato nessun gene di suscettibilità. La diagnosi viene confermata in base alla presenza della paraproteina IgM (di solito kappa) e dalla biopsia midollare (che mostra l'infiltrazione di un linfoma linfoplasmacellulare di tipo prevalentemente intratrabecolare, evidenziato con studi immunofenotipici adeguati). La diagnosi differenziale si pone con il mieloma multiplo, la leucemia linfatica cronica, il linfoma non-Hodgkin e l'amiloiodosi (si vedano questi termini) e anche con le gammopatie monoclonali di significato incerto (MGUS). La presenza di infezioni, come l'epatite, l'AIDS e alcune malattie reumatiche, fanno aumentare i livelli delle IgM. Il trattamento comprende i farmaci citostatici (agenti alchilanti, in particolare il clorambucile), analoghi della purina (fludarabina, cladribina) e, di recente, il rituximab. La plasmaferesi con scambio plasmatico totale viene utilizzata per il trattamento dell'iperviscosità e delle neuropatie. La sopravvivenza media è di 5 anni, ma in alcuni casi la malattia può progredire lentamente. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

**Macrostomia - appendici preauricolari
- oftalmoplegia esterna**

ORPHA83619

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra macrostomia o anomalie del contorno della bocca, appendici preauricolari, ptosi monolaterale o bilaterale e oftalmoplegia esterna. È stata descritta in 9 persone di una famiglia brasiliana. Si tratta di un nuovo fenotipo appartenente allo spettro oculo-auricolare-vertebrale, dovuto a un'anomalia dell'arco branchiale. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

**Macrotrombocitopenia
con inclusioni leucocitarie**

Vedere: Sindrome di Sebastian

Macrotrombocitopenia con piastrine anomale, autosomica dominante

ORPHA140957

Questa sindrome è caratterizzata da trombocitopenia con piastrine grandi. È stata descritta in 5 soggetti appartenenti a una famiglia non consanguinea. La trasmissione è autosomica dominante e in tutti i soggetti affetti sono state identificate le mutazioni del gene che codifica per la beta-3-integrina. La mutazione è dovuta all'attivazione costitutiva del complesso del recettore integrina, che è responsabile dell'anomalia delle propiastine e del fenotipo trombocitopenia. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Macule ipo/iperpigmentate ereditarie congenite

ORPHA2435

MIM: 154000

La sindrome neurocutanea è caratterizzata da macchie cutanee ipo- e ipermelanotiche congenite. È stata descritta in soggetti che appartengono a una famiglia indiana di 3 generazioni. Alcuni pazienti presentavano ritardo della crescita e deficit cognitivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Maculopatia placoide persistente

ORPHA97341

Questa sindrome è caratterizzata dalla presenza di lesioni simili a chiazze bianche, che interessano la macula senza coinvolgere le aree peripapillari degli occhi. È stata descritta in 5 pazienti. A differenza dei pazienti affetti da coroidite serpigiosa persistente, che presentano lesioni simili, i cinque pazienti con maculopatia placoide persistente presentavano buona acuità visiva prima della comparsa di neovascolarizzazione della coroide (NVC) o pigmentazione a spruzzo. Le lesioni maculari scompaiono dopo diversi mesi o anni, mentre le anomalie vascolari persistono fino a causare la perdita della visione centrale. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

MAD

Vedere: Displasia mandiboloacrale

MADD

Vedere: Deficit multiplo di FAD deidrogenasi

MAE

Vedere: Epilessia con crisi miocloniche-astatiche

Malaria

ORPHA673

MIM: 248310

La malaria è causata da diverse specie di protozoi del genere *Plasmodium* ed è trasmessa dalle zanzare. L'infezione è endemica nella maggior parte delle zone tropicali, ad eccezione della zona ovest delle Indie, l'isola di Reunion, Seychelles, Maldive, Hong Kong, Singapore, Polinesia francese e Nuova Caledonia. La febbre, che si manifesta nei mesi che seguono un viaggio nelle zone malariche, dovrebbe sempre suggerire

che si tratti di malaria. I sintomi tipici della fase invasiva prevedono attacchi biliari, febbre, emicrania. L'infezione causata dal *Plasmodium falciparum*, se non trattata, può causare gravi complicazioni fino al decesso. Altre specie possono provocare ricadute dopo 3 anni (*Plasmodium vivax*), 5 anni (*Plasmodium ovale*), o persino da 15 a 25 anni (*Plasmodium malariae*), dopo il ritorno dalle zone di malaria endemica. La malaria cerebrale è una condizione di emergenza medica, che dovrebbe sistematicamente essere trattata con chinino. Il semplice attacco causato dal *Plasmodium falciparum* deve essere trattato, a seconda dell'area in cui il paziente è stato infettato, soprattutto nel caso in cui la specie sia divenuta resistente a un numero crescente di farmaci, che può essere differente a seconda della zona. Gli attacchi privi di complicanze e dovuti ad altre specie sono trattati con successo con cloroquina. La profilassi medica non è in grado di prevenire l'infezione e deve essere adottata in tutti i casi in cui si viaggia nei Paesi malarici. In ogni caso, i viaggiatori dovrebbero proteggersi dai morsi d'insetto soprattutto alla sera. *Autore: Dott. L. Paris (dicembre 2001)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malassorbimento congenito di sucrali-isomaltasi

Vedere: Deficit congenito di sucrali-isomaltasi

Malassorbimento di glucosio-galattosio

ORPHA35710

MIM: 606824

Il malassorbimento di glucosio-galattosio è caratterizzato da diarrea e da grave disidratazione neonatale. Sono stati descritti circa 300 casi. È anche presente una modesta glicosuria, mentre l'assorbimento del fruttosio è normale. Il malassorbimento del glucosio-galattosio è dovuto ad una mutazione nel gene SLC5A1, che codifica per il cotrasportatore di glucosio-sodio SGLT1. La trasmissione è autosomica recessiva. Una restrizione alimentare con l'eliminazione del galattosio e del glucosio evita le conseguenze fatali della malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del malassorbimento di glucosio-galattosio

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Malassorbimento selettivo di cobalamina associato a proteinuria

Vedere: Sindrome di Imerslund-Gräsbeck

Malattia acuta di Gaucher, tipo neuropatico

Vedere: Malattia di Gaucher, tipo 2

Malattia assonale di Charcot-Marie-Tooth, autosomica recessiva, tipo 2B2

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 2B2

Malattia assonale di Charcot-Marie-Tooth con coinvolgimento piramidale

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 2H

Malattia cistica della midollare renale, autosomica dominante, con o senza iperuricemia

ORPHA34149

MIM: 174000

La malattia cistica della midollare renale autosomica dominante (ADMCKD) appartiene, insieme alla nefronoftisi (NPH), a un gruppo eterogeneo di nefriti ereditarie tubulo-interstiziali, definite complesso NPH-MCKD. La malattia, i cui primi sintomi clinici si manifestano attorno ai 28 anni, è caratterizzata da difetti strutturali nei tubuli renali, che provocano una riduzione della capacità di concentrare le urine e una ridotta conservazione del sodio. L'esordio clinico e il decorso dell'ADMCKD sono insidiosi. Il primo segno è una riduzione della capacità di concentrare le urine. I sintomi clinici compaiono quando la capacità di concentrare le urine è marcatamente ridotta, con la produzione di poliuria. Successivamente, i sintomi clinici riflettono la progressiva insufficienza renale (anemia, acidosi metabolica e sintomi di uremia). Lo stadio finale della malattia renale si raggiunge tipicamente nella terza-quinta decade di vita e persino più tardi. La patogenesi della ADMCKD è ancora oscura e non è noto con quali modalità il difetto genetico induca la malattia renale. Due aree cromosomiche, 1q21 e 16p12 potrebbero contenere i geni-malattia. Sono state riportate altre famiglie che non presentavano linkage, né con MCKD1, né con MCKD2. Studi recenti hanno dimostrato che MCKD2 e FJHN (responsabile della nefropatia iperuricemica giovanile familiare) sono varianti alleliche della stessa entità clinica. Queste sono causate da mutazioni del gene che codifica per l'uromodulina. Mutazioni del gene UMOD modificano la struttura terziaria dell'uromodulina e causano un ritardo del trasferimento della proteina nella membrana plasmatica a causa di una permanenza più lunga nel reticolo endoplasmatico. La ADMCKD è considerata una malattia rara. Fino al 2000, sono state descritte 55 famiglie. Non esiste una specifica terapia, ma solo la correzione dell'eventuale sbilanciamento acidoso e degli elettroliti. Per l'insufficienza renale terminale l'approccio di elezione è la dialisi seguita dal trapianto renale. *Autore: Dott. A. Amoroso (dicembre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare della nefropatia iperuricemica familiare da deficit di uromodulina (UMOD)

Università degli Studi di Catania, CATANIA

Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica della nefropatia iperuricemica familiare con gotta

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi molecolari delle nefropatie ereditarie da deficit di uromodulina

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della malattia midollare cistica del rene autosomica dominante (gene UMOD)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga, ORBASSANO (TO)

Pr. DE MARCHI Mario, Dr. GIACHINO Daniela

Diagnosi molecolare della nefropatia ereditaria giovanile con gotta (gene UMOD)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga, ORBASSANO (TO)

Pr. DE MARCHI Mario, Dr. GIACHINO Daniela

Malattia cistica della midollare renale, autosomica recessiva

ORPHA655

MIM: 256100

La malattia cistica della midollare renale autosomica recessiva o nefronoftisi è una nefropatia tubulo-interstiziale cronica che evolve verso l'insufficienza renale terminale. La prevalenza è 1/100.000 individui. La malattia è eterogenea sia dal punto di vista clinico che genetico. Sono state descritte tre forme principali. La nefronoftisi giovanile, la forma più frequente, evolve verso l'insufficienza renale terminale prima dei 15 anni ed è la causa del 15% dei casi di insufficienza renale terminale infantile. I primi segni compaiono dopo i 2 anni, con un difetto di concentrazione dell'urina, responsabile della poliuria e della polidipsia, del ritardo della crescita e del deterioramento progressivo della funzione renale, senza segni di malattie glomerulari. L'ecografia renale evidenzia reni di dimensioni normali. Le lesioni istologiche interessano le membrane basali dei tubuli che si ispessiscono e stratificano o si assottigliano in modo anomalo. È presente anche fibrosi interstiziale. Alcuni bambini mostrano sintomi extrarenali: degenerazione tapetoretinica (come nella sindrome di Senior-Loken), deficit cognitivo, atassia cerebellare, anomalie ossee o coinvolgimento epatico. La nefronoftisi infantile è una nefropatia tubulo-interstiziale cronica che si associa a microcisti corticali che evolvono verso l'insufficienza renale terminale prima dei 5 anni. Infine, la forma a esordio tardivo di nefronoftisi è quella più rara. I segni clinici e istologici sono simili a quelli della forma giovanile, ma l'insorgenza dell'insufficienza renale terminale si verifica più tardi, mediamente all'età di 19 anni. La nefronoftisi è trasmessa come carattere autosomico recessivo; sono stati identificati cinque geni associati alla malattia. Il primo gene, NPHP1, è stato mappato sul cromosoma 2q13. Nel 70% dei bambini affetti sono state osservate delezioni omozigoti. La loro identificazione permette di stabilire la diagnosi. È stata dimostrata eterogeneità genetica per i pazienti con o senza coinvolgimento extrarenale. Le mutazioni del gene NPHP2, che codifica per l'inversina, sono responsabili della forma infantile di nefronoftisi, che evolve verso l'insufficienza renale terminale prima dei 5 anni. Le mutazioni del gene NPHP3, localizzato sul cromosoma 3q21-22, sono state descritte in una famiglia venezuelana e sono responsabili della forma a esordio tardivo della malattia. Le mutazioni del gene NPHP4, localizzato sul cromosoma 1p36, sono state osservate in diverse famiglie, alcune delle quali presentavano un coinvolgimento retinico. Le mutazioni dell'altro gene, IQCB1/NPHP5, localizzato sul cromosoma 3q13, sono state recentemente identificate in pazienti affetti da nefronoftisi autosomica recessiva e sindrome di Senior-Loken. La diagnosi prenatale è possibile se la mutazione è stata già identificata in un bambino della stessa famiglia. Al momento non esistono trattamenti in grado di impedire l'evoluzione verso l'insufficienza renale terminale. *Autore: Prof. P. Niaudet (Febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia CLN1

ORPHA228329

MIM: 256730

Laboratori

Diagnosi molecolare della ceroidolipofuscinosi neuronale (gene PPT1)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi biochimica della ceroidolipofuscinosi neuronale, tipo 1

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Malattia CLN8, variante epilessia nordica

Vedere: Epilessia progressiva - ritardo mentale, tipo Finnico

Malattia cronica di Gaucher, tipo neuropatico

Vedere: Malattia di Gaucher, tipo 3

Malattia da accumulo degli esteri del colesterolo

ORPHA75234

MIM: 278000

La malattia da accumulo degli esteri del colesterolo (CESD) è un termine usato per raggruppare i deficit della lipasi acida lisosomiale associati a un fenotipo clinico meno grave rispetto a quello della malattia di Wolman. La lipasi acida svolge un ruolo fondamentale nell'idrolisi delle lipoproteine a livello endosomiale e lisosomiale. Pertanto, gli organi maggiormente colpiti sono quelli nei quali l'endocitosi delle LDL è particolarmente attiva, e ciò spiega i sintomi epatici della malattia. Nella CESD, le anomalie da accumulo dei lipidi riguardano soprattutto l'accumulo del colesterolo esterificato, con anomalie nell'accumulo dei trigliceridi meno evidenti rispetto alla malattia di Wolman. L'età di esordio e la progressione della CESD sono estremamente eterogenee, con uno spettro continuo della malattia tra le forme a esordio precoce e gravi e le forme quasi asintomatiche, che possono essere correlate a una variazione del livello dell'attività residua della lipasi acida in vivo (le misurazioni in vitro sono sempre molto basse). Nonostante siano stati descritti solo 50 casi circa, probabilmente la malattia è più frequente e le forme meno gravi potrebbero essere sottodiagnosticate. L'epatomegalia è il segno clinico principale, e talvolta l'unico. L'età di esordio è variabile ma di solito è precoce (in genere prima dei 10-12 anni), anche se è stata descritta la comparsa dei primi sintomi in età adulta. In un terzo dei casi è anche presente splenomegalia. La malattia epatica può rimanere asintomatica per un lungo periodo, ma tende a progredire in insufficienza cronica e fibrosi. Alcuni pazienti sviluppano varici esofagee o ittero. Sono stati descritti anche disturbi gastrointestinali (vomito, diarrea). La CESD è considerata una malattia relativamente benigna; tuttavia, in rari casi, la malattia può progredire verso l'insufficienza epatica, sia direttamente che dopo cirrosi. In alcuni casi, è necessario un trapianto di fegato, che è un trattamento efficace. Nella maggior parte dei pazienti, è presente iperlipidemia plasmatica. Inoltre, è presente ipercolesterolemia, associata a un aumento dei livelli del colesterolo LDL, a una riduzione dei livelli del colesterolo HDL e, spesso, a ipertrigliceridemia variabile. I pazienti adulti hanno un rischio significativo di aterosclerosi. Le radiografie possono rilevare calcificazioni dei surreni (un segno quasi costante nella malattia di Wolman), anche se sono meno comuni nella CESD. In genere, i mielogrammi rilevano la presenza di istiociti schiumosi e/o blu, che comunque sono segni aspecifici. Il fegato ha un aspetto giallo-arancio e questa discolorazione può orientare verso la diagnosi, se la laparotomia viene effettuata per un altro motivo. La trasmissione è autosomica recessiva. Il deficit enzimatico è dovuto alle mutazioni nel gene della lipasi acida (LIPA o LAL), localizzato sul cromosoma 10q24-q25. Le mutazioni responsabili della CESD spesso hanno un effetto minore sulla lipasi acida, rispetto a quello osservato nella malattia di Wolman. La diagnosi è confermata dal riscontro del difetto di lipasi acida, di solito nei leucociti o nei fibroblasti. L'analisi genetica può essere utilizzata per confermare la diagnosi. Il trattamento sintomatico consiste in una dieta a basso contenuto di colesterolo con somministrazione di inibitori della HMG-CoA reductasi (lovastatina e i suoi derivati), che determinano una drastica riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo, trigliceridi e colesterolo LDL. La somministrazione contemporanea di colestiramina o, più recentemente,

di ezitimide è stata testata con buoni risultati. Al momento non è disponibile un trattamento specifico, ma sono stati ottenuti risultati incoraggianti con la terapia sostitutiva enzimatica e la terapia genica nei topi knockout (cioè con inattivazione del gene LAL) e con un fenotipo simile a quello della CESD. *Autore: Dott. M-T. Vanier (gennaio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della malattia di Wolman
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Pr. BERTINI Enrico

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Malattia da accumulo lisosomiale di glicogeno con maltasi acida normale

Vedere: Glicogenosi da deficit di LAMP2

Malattia da corpi di poliglucosano dell'età adulta

ORPHA206583

MIM: 263570

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
AIG - Associazione Italiana Glicogenosi - ONLUS

Malattia da deposito di glicogeno, tipo 9

ORPHA79240

MIM: 613027

Laboratori

Diagnosi biochimica della glicogenosi tipo 0, 6 e 9 (acido lattico)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

AIG - Associazione Italiana Glicogenosi - ONLUS

Malattia da ferroportina

Vedere: Emocromatosi, tipo 4

Malattia da inclusioni microvillari

ORPHA2290

MIM: 251850

La malattia da inclusioni microvillari (MVID) o atrofia dei microvilli è un difetto congenito delle cellule epiteliali intestinali, che si manifesta con diarrea acquosa persistente, a rischio per la vita, ed è caratterizzata da anomalie morfologiche degli enterociti. La MVID si presenta nei primi giorni di vita (forma a esordio precoce) oppure nei primi due mesi (forma a esordio tardivo). La MVID è una malattia molto rara, di origine sconosciuta, probabilmente trasmessa come carattere autosomico recessivo. Attualmente non sono disponibili dati sulla sua prevalenza. Le analisi ultrastrutturali rivelano: 1) atrofia da parziale a totale dei microvilli sugli enterociti maturi, con accumulo apicale di numerosi granuli secretori negli enterociti immaturi; 2) corpi inclusi altamente caratteristici, che contengono microvilli rudimentali o pienamente differenziati negli enterociti maturi. La microscopia evidenzia l'accumulo di granuli PAS-positivi nel polo apicale degli enterociti immaturi e una banda atrofica, che indica l'atrofia dei microvilli, unitamente a una linea intracellulare PAS o CD10 positiva (che evidenzia i corpi inclusi dei microvilli visibili con la microscopia elettronica). L'insufficienza intestinale secondaria alla diarrea è permanente. Al momento non è disponibile nessuna cura e i piccoli pazienti sono totalmente dipendenti dalla nutrizione parenterale. La prognosi a lungo termine non è generalmente buona, a causa dello scompenso metabolico, della disidratazione e delle complicanze infettive ed epatiche legate alla nutrizione parenterale. Dato che la MVID è una malattia molto rara, estremamente difficile da diagnosticare e gestire, i bambini affetti dovrebbero essere trasferiti presso centri pediatrici specializzati in gastroenterologia, possibilmente un centro specializzato nel trapianto del piccolo intestino. Un trapianto precoce del piccolo intestino comporta autonomia intestinale e dà nuove speranze per la gestione e l'esito della malattia. *Autori: Dott. F.M. Ruemmele, Dott. J. Schmitz e Dott. O. Goulet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia da prioni a esordio precoce con predominanza dei segni psichiatrici

Vedere: Malattia Huntington-simile 1

Malattia da rigetto del trapianto (graft versus host disease)

ORPHA39812

La malattia acuta da rigetto (graft versus host disease, GVHD) si manifesta dopo un trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche e rappresenta la reazione delle cellule immuni del donatore contro i tessuti dell'ospite. Le cellule attivate T del donatore danneggiano le cellule epiteliali dell'ospite in seguito a una cascata infiammatoria che ha inizio con il regime preparatorio. Circa il 35-50% dei pazienti sottoposti ad un trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) sviluppa la GVHD acuta. Il rischio esatto dipende dall'origine delle cellule staminali, dall'età del paziente, dal condizionamento e dalla profilassi anti-GVHD utilizzata. Considerando il numero dei trapianti effettuati, si stima che circa 5.500 pazienti all'anno sviluppino la GVHD acuta. Sono coinvolti tre organi: la cute (eruzione cutanea/dermatite), il fegato (epatite/ittero), l'apparato gastrointestinale (dolori addominali/diarrea). Possono essere interessati uno o più organi. La diagnosi di GVHD è clinica e può essere comprovata da biopsie mirate. La ragione che giustifica l'esecuzione della biopsia tissutale è la necessità di differenziare la GVHD da altre diagnosi, come le infezioni virali (epatite, colite) o le reazioni da farmaci (associate a eruzioni cutanee). La GVHD acuta ha diversi gradi (grado 0-4), a seconda del numero e dell'estensione del coinvolgimento degli organi. I pazienti affetti da GVHD di grado 3-4 hanno una prognosi infausta. Di solito, il trattamento dei pazienti con-

siste nel migliorare l'immunosoppressione e nell'aggiungere metilprednisolone al regime di trattamento. Se la GVHD continua a progredire dopo 3 giorni o non si ottiene dopo 7 giorni nessun miglioramento, i pazienti devono essere sottoposti a una terapia immunosoppressiva (di seconda scelta), relativamente alla quale non esiste al momento uno standard definito. Sono indispensabili sperimentazioni cliniche attendibili per migliorare la definizione delle terapie di seconda scelta per questa malattia. Altre misure per la presa in carico sono il trattamento delle infezioni nella GVHD cutanea e l'alimentazione appropriata nella GVHD gastrointestinale. Circa il 50% dei pazienti affetti da GVHD acuta presenta sintomi della GVHD cronica. *Autori: Dott. D.A. Jacobsohn e Dott. G.B. Vogelsang (settembre 2007)*. Tratto da Acute graft versus host disease. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:35.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia da ritenzione dei chilomicroni

ORPHA71

MIM: 246700

La malattia da ritenzione dei chilomicroni (CMRD) o malattia di Anderson è una forma specifica molto rara di ipobetalipoproteinemia (si veda questo termine), caratterizzata dall'assenza dell'apolipoproteina B-48 (ApoB-48) intestinale e dalla riduzione dei livelli del colesterolo LDL. Sono stati descritti solo 20 casi. La CMRD esordisce nel periodo neonatale o nella prima infanzia. Si associa spesso a ritardo della crescita, epatomegalia con steatosi, diarrea con steatorrea e malassorbimento dei lipidi. Solo nel caso della sindrome di Marinesco-Sjögren (MSS; si veda questo termine) sono presenti segni neurologici o neuromuscolari, che altrimenti sono assenti. La malattia è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene SAR1B (SARA2; 5Q31.1), che codifica per una proteina (COP2) implicata nell'assemblaggio e nella secrezione dei chilomicroni da parte dell'intestino. La malattia viene sospettata in base all'analisi dei grassi sul paziente e sui suoi familiari, dopo 12 ore di digiuno. Tali analisi mostrano una significativa riduzione dei livelli di LDL (<0,80 g/L) e ApoB (<0,50 g/L), mentre i trigliceridi possono essere normali o leggermente elevati (<3 g/L); la malattia si associa a livelli normali o bassi di HDL (<0,40 g/L) e a livelli bassi di ApoA1 (<0,60 g/L). La diagnosi si basa sull'assenza dell'ApoB-48 nel siero dopo ingestione orale di grassi e sul caratteristico "intestino bianco" all'endoscopia. La diagnosi viene confermata dall'identificazione delle mutazioni del gene SAR1. Le diagnosi differenziali si pongono con tutte le malattie associate al malassorbimento dei grassi e alla steatosi, con le neuropatie periferiche atipiche e/o centrali. La diagnosi prenatale è possibile se le mutazioni patogenetiche sono note nei genitori. La presa in carico compete ai centri dotati di unità di gastroenterologia altamente specializzate. Le attese di vita sono ridotte dal ritardo della crescita secondario al malassorbimento. *Autore: Dott. P. Belian (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia da sovraccarico di acido sialico libero

ORPHA834

MIM: 269920

La malattia da sovraccarico di acido sialico libero (SSD) o malattia di Salla è una malattia da accumulo lisosomiale, dovuta al difetto di un trasportatore della membrana lisosomiale che assicura l'escrezione dell'acido sialico (o acido N-acetilneuraminico) dal lisosoma. Questa malattia autosomica recessiva è molto rara (ad eccezione del nord della Finlandia, dove la frequenza dei portatori è stimata in 1/40). È una condizione molto eterogenea: esistono forme gravi (ISSD, infantile sialic acid storage disease), a esordio in utero (ascite fetale e ana-

sarca fetoplacentare) o alla nascita, con ipotonia, epatosplenomegalia spesso associate all'ascite, lineamenti grossolani, anomalie ossee, interessamento motorio molto grave, ritardo mentale e convulsioni; l'esito delle forme gravi è fatale nella prima infanzia. La forma moderata (inizialmente descritta in Finlandia sotto il nome di malattia di Salla) esordisce nel primo anno con ipotonia, seguita da spasticità, atassia, ritardo psicomotorio e talvolta tratti grossolani; la maggior parte dei pazienti vive sino all'età adulta con ritardo mentale grave. La diagnosi biologica si basa sulla dimostrazione dell'escrezione urinaria di alti livelli di acido sialico e del suo accumulo nei fibroblasti, nel trofoblasto o negli amniociti. Il gene è stato localizzato sul cromosoma 6 e sono state identificate diverse mutazioni. Il trattamento è sintomatico. *Autori: Dott. R. Froisart e Dott. I. Maire (luglio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Salla (gene SLC17A5)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMM - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Malattia dei capelli ad anello

ORPHA169

MIM: 180600

La malattia dei capelli ad anello è una sindrome molto rara. L'esame clinico rivela un'alternanza di bande chiare e scure che danno ai capelli un aspetto luminescente. Le bande chiare, che appaiono scure al microscopio, sono dovute a cavità piene di bolle d'aria nella corteccia dei capelli colpiti, come dimostra il microscopio a scansione e quello elettronico. La patogenesi non è ancora nota. La trasmissione del difetto sembra essere autosomica dominante, anche se sono stati descritti casi sporadici. Nella maggior parte dei soggetti, è colpito il cuoio capelluto e solo raramente sono coinvolti anche i peli ascellari e quelli del viso. L'espressione clinica è variabile, sia a livello di uno stesso capello che tra peli diversi nella stessa persona. Non è disponibile una cura, ma la prognosi è favorevole e la crescita dei capelli è di solito normale. La diagnosi differenziale si pone con i capelli pseudoanellati, una variante rara, che è dovuta all'attorcigliamento alternante e a una forma ellittica dei peli sulle sezioni trasversali, che riflette la luce configurando un aspetto a bande. *Autore: Dott. K. Giehl (settembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia dei gangli basali a esordio nell'età adulta

Vedere: Neuroferritinopatia

Malattia dei mastociti

Vedere: Mastocitosi sistemica

Malattia dei motoneuroni di Madras

ORPHA137867

La malattia dei motoneuroni di Madras (MMND) è caratterizzata da debolezza e atrofia degli arti, paralisi multiple dei nervi cranici inferiori e sordità neurosensoriale. Sono stati descritti meno di 200 casi, soprattutto nell'India meridionale. Sono stati riportati casi isolati in Thailandia e in Italia. Esordisce durante l'adolescenza (spesso prima dei 15 anni), con una leggera prevalenza nel sesso maschile o un rapporto 1:1 tra i sessi. In alcuni casi è stata osservata consanguineità tra i genitori. I principali segni clinici sono l'habitus sottile, la debolezza e l'atrofia, soprattutto dei muscoli distali degli arti, l'interessamento dei muscoli facciali e bulbari, la disfunzione piramidale. Le paralisi dei nervi cranici interessano soprattutto i nervi VII, IX, X, XI e XII. In tutti i pazienti sono stati descritti deficit uditivi. In alcuni pazienti è stata riportata atrofia ottica. L'eziopatogenesi di MMND non è nota. La maggior parte dei casi è sporadica. Sono stati riportati pochi casi familiari, ma la modalità di trasmissione non è ancora stata definita. Possono intervenire come agenti scatenanti fattori ambientali e/o infiammatori. La diagnosi è clinica e si basa sul riscontro dell'associazione tra atrofia focale benigna delle estremità e sordità. Gli studi di neuroimaging contribuiscono a differenziare la MMND dalle altre malattie dei motoneuroni. Le diagnosi differenziali si pongono con la sclerosi laterale amiotrofica, le sindromi da atassia spinocerebellare, la sindrome di Brown-Vialetto-Van Laere, l'atrofia muscolare progressiva, l'atrofia muscolare progressiva secondaria al virus della poliomyelite e l'atrofia muscolare spinale (si vedano questi termini). Al momento non esiste una cura efficace. La presa in carico dovrebbe coinvolgere un'équipe multidisciplinare (neurologi, fisioterapisti, terapisti occupazionali, specialisti in cure palliative, infermieri specializzati e psicologi) e dovrebbe focalizzarsi sull'attenuazione dei sintomi. Il trattamento sintomatico e la terapia di supporto possono aiutare i pazienti a continuare le loro attività giornaliere. I pazienti devono essere trattati con protesi per l'udito. La malattia ha un decorso e una progressione lenta, ma benigna. La maggior parte dei pazienti sopravvive oltre 30 anni a partire dall'esordio della malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia della filamina

ORPHA171445

MIM: 609524

Laboratori

Diagnosi molecolare della miopatia miofibrillare (geni ZASP, MYOT e FLNC)

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI
Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Malattia delle cellule incluse

Vedere: Mucolipidosi, tipo 2

Malattia dell'emoglobina H

ORPHA93616

MIM: 300448

Vedere: Alfa talassemia

Malattia delle ossa di vetro

Vedere: Osteogenesi imperfetta

Malattia delle ossa fragili

Vedere: Osteogenesi imperfetta

Malattia delle urine a "sciroppo d'acero"

Vedere: Leucinosi

Malattia dell'ovaio policistico

Vedere: Sindrome di Stein-Leventhal

Malattia dell'uomo di pietra

Vedere: Fibrodisplasia ossificante progressiva

Malattia del vomito della Jamaica

Vedere: Intossicazione acuta da frutto ackee

Malattia di Addison

ORPHA85138

MIM: 103230

Associazioni

AIPA - Associazione Italiana Pazienti Addison

Malattia di Alexander

ORPHA58

MIM: 203450

La malattia di Alexander è stata identificata nel 1949 in base a criteri neuroistologici, come la presenza di fibre di Rosenthal e l'assenza di mielina. Da allora sono state individuate diverse forme cliniche della malattia. La forma infantile, che ha un esordio tra la nascita e i primi due anni, ed è la più comune, è caratterizzata dalla precocità dell'esordio e dall'evoluzione grave. Presenta megalencefalia progressiva (a volte idrocefalo), ritardo dello sviluppo psicomotorio o deterioramento mentale, segni piramidali, atassia e crisi convulsive. Le immagini ottenute alla scansione tomografica e alla risonanza magnetica suggeriscono la diagnosi, e rivelano anomalie nella sostanza bianca, prevalentemente nei lobi frontali. Le forme giovanili si manifestano nei bambini in età scolare e sono caratterizzate da paraplegia spastica e segni bulbari progressivi. Le forme adulte sono eterogenee e difficili da diagnosticare. Questa malattia rara, che spesso viene considerata una leucodistrofia, è generalmente sporadica; sono stati segnalati pochi casi familiari. La scoperta delle fibre di Rosenthal nei topi transgenici, che esprimono in eccesso la proteina acida fibrillare gliale umana (GFAP), ha suggerito la ricerca di mutazioni nel gene GFAP. Fino ad oggi, sono state identificate oltre 20 mutazioni nella sequenza codificante di questo gene in 12 pazienti; si tratta di mutazioni dominanti de novo. La diagnosi prenatale è comunque indicata, per il possibile rischio di mosaicismi germinali. Ad oggi il trattamento è puramente sintomatico. *Autore: Dott. D. Rodriguez (settembre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Alexander (gene GFAP)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. *CECCHERINI Isabella*, Pr. *RAVAZZOLO Roberto*

Diagnosi molecolare della malattia di Alexander (gene GFAP)

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Dr. *BIANCHI Silvia*, Dr. *CARDAIOLI Elena*, Sig.ra *DA POZZO Paola*, Pr. *FEDERICO Antonio*

Associazioni

Biomedicina e Nutrizione
Associazione Europea contro le Leucodistrofie
Comitato Italiano Progetto Mielina
AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

Malattia di Al Gazali-Hirschsprung

Vedere: Ipoplasia ungueale di Hirschsprung

Malattia di Alzheimer, autosomica dominante, a esordio precoce

ORPHA1020

MIM: 104300

La malattia di Alzheimer è la più comune forma di demenza. È dovuta alla perdita dei neuroni in varie zone del cervello. Colpisce sia gli uomini che le donne e la sua frequenza aumenta con l'età, in particolare tra gli ultrasessantenni. La malattia si manifesta con turbe delle funzioni intellettive (memoria a breve termine, orientamento nel tempo e nello spazio, linguaggio, utilizzo degli oggetti ecc.). Con il tempo si manifesta una progressiva perdita di autonomia. Le forme familiari interessano solo una percentuale esigua delle malattie di Alzheimer che sono dovute alla condivisione, da parte di alcuni membri della stessa famiglia, di fattori di rischio genetico. A tutt'oggi, il principale fattore di rischio conosciuto per la forma più comune della malattia è il genotipo per l'apolipoproteina E. Molto più rare sono le forme mendeliane della malattia (forme monogeniche), nelle quali il quadro clinico esordisce più precocemente, di solito prima dei 60 anni, con modalità di trasmissione autosomica dominante. Fino ad oggi, in queste forme, sono stati identificati tre geni che codificano per le preseniline 1 e 2 o per la proteina precursore dell'amiloide. Le mutazioni di questi geni determinano un aumento diretto o indiretto della produzione del peptide amiloide, che si accumula nel cervello dei pazienti. Sebbene in Italia esistano circa 300.000 pazienti affetti da questa malattia, meno dell'1% di loro origina dalla mutazione di un singolo gene. Si possono proporre alcune cure sintomatiche, che mirano a ristabilire la trasmissione colinergica, ma non agiscono sulle cause della malattia. *Autore: Prof. A. Brice (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Alzheimer, forma familiare (ricerca di mutazioni di PSEN1, PSEN2 e APP)

CNR, MANGONE (CS)
Dr. *CITTADELLA Rita*

Diagnosi molecolare della malattia di Alzheimer, forma familiare (geni PSEN1, PSEN2 e APP)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA
Pr. *DALPRÀ Leda*, Pr. *PIPERNO Alberto*

Diagnosi molecolare della malattia di Alzheimer, forma familiare (geni PSEN1, PSEN2, APP)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Dr. *NACMIAS Benedetta*, Pr. *SORBI Sandro*

Diagnosi molecolare della malattia di Alzheimer, forma familiare (ricerca di mutazioni di PSEN1 e PSEN2)

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. *FIORENTINO Francesco*

Diagnosi molecolare della malattia di Alzheimer tipo 1, 3, 4 (geni APP, PSEN1, PSEN2, APOE)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. *HLADNIK Uros*

Malattia di Alzheimer familiare, autosomica dominante, a esordio precoce

Vedere: Malattia di Alzheimer, autosomica dominante, a esordio precoce

Malattia di Andersen

Vedere: Glicogenosi, tipo 4

Malattia di Anderson

Vedere: Malattia da ritenzione dei chilomicroni

Malattia di Anderson-Fabry

Vedere: Malattia di Fabry

Malattia di Bassen-Kornzweig

Vedere: Abetalipoproteinemia

Malattia di Batten

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale giovanile

Malattia di Behçet

ORPHA117

MIM: 109650

La malattia di Behçet (BD) è una malattia infiammatoria sistemica di origine sconosciuta. Si riscontra generalmente in giovani adulti, che presentano lesioni della pelle e delle mucose, come afte alla bocca e ai genitali, follicolite necrotizzante ed eritema nodoso. Sono state descritte delle caratteristiche cliniche sistemiche che includono sintomi oculari (uveite e vasculite retinica), neurologici (encefalomielite, meningite, ipertensione intracranica, disturbi del comportamento), vascolari (trombosi venose e/o arteriose, aneurismi delle arterie), ma anche delle articolazioni, del rene e dell'apparato gastrointestinale. La BD è più frequente nelle aree geografiche comprese tra l'Asia dell'est e le regioni del Mediterraneo. La prevalenza media stimata è di 1/13.300. La malattia di solito si manifesta fra i 18 e i 40 anni, ma sono stati descritti casi con esordio in età pediatrica. Nel 98% dei casi sono presenti ulcere aftose dolorose alla bocca. Le ulcere ai genitali, descritte nel 60-65% dei casi, sono fortemente evocative della BD. Il coinvolgimento degli occhi è molto frequente (50-70%) e doloroso. Il coinvolgimento del sistema venoso (30% dei casi) esita essenzialmente in trombosi delle vene iliache e femorali, della vena cava superiore e inferiore e dei territori cerebrali. Il coinvolgimento delle arterie (3-5% dei casi) riguarda prevalentemente i vasi polmonari. Le trombosi e la rottura degli aneurismi sono le cause maggiori di mortalità. Il dolore alle articolazioni e/o le artriti sono frequenti (45% dei casi) e si possono presentare come sintomo iniziale. Il coinvolgimento del sistema nervoso (Neuro-Behçet o Neuro-BD), presente nel 2% dei casi, può manifestarsi 1-10 anni dopo i primi sintomi. Le afte e/o le ulcere possono colpire tutto il tratto gastrointestinale, ma di solito coinvolgono il cieco e il colon ascendente. Si possono verificare gravi complicanze come le emorragie e le perforazioni. L'eziologia della BD è multifattoriale. È probabile un ruolo combinato di fattori ambientali, come virus o batteri, e fattori genetici. Il loro rispettivo contributo potrebbe giocare un ruolo determinante nell'espressione dello sviluppo delle forme pediatriche. L'antigene HLAB5101 si associa alla BD nel 50-70% dei casi, soprattutto nei pazienti di origine asiatica o delle regioni del Mediterraneo. L'evoluzione imprevedibile della BD, che consta di attacchi infiammatori senza alcun fattore scatenante apparente, mostra alcune similitudini con le malattie autoimmuni. Tale ipotesi è rafforzata dal possibile coinvolgimento del gene MEFV (responsabile della febbre mediterranea familiare) e del gene TNFR (responsabile della sindrome TRAPS) nella comparsa di alcune manifestazioni cliniche della BD (come ad esempio le uveiti) ed evocare la diagnosi di BD è difficile da stabilire, per l'assenza di segni clinici tipici. Tuttavia il coinvolgimento di alcuni organi può essere caratteristico (come ad esempio le uveiti) ed evocare la diagnosi di BD. La diagnosi differenziale si pone con la malattia di Crohn e, nelle forme pediatriche, la sindrome iper-IgD (HIDS, deficit della mevalonon chinasi). Il trattamento è sintomatico e consiste nella somministrazione di corticosteroidi e immunosoppressori. Per il trattamento delle forme più gravi (soprattutto oculari) si ricorre alle bioterapie. La terapia è efficace solo se prescritta rapidamente e a dosi adeguate. Sono oltremodo importanti anche l'adesione del paziente al trattamento, la durata della terapia e l'esperienza dell'équipe medica. In assenza di terapia, la prognosi è grave, per il rischio di rottura delle arterie e per il coinvolgimento del sistema nervoso, possibile causa di encefalopatia, sindrome pseudobulbare o demenza con perdita dell'autonomia. *Autore: Pr. I. Koné-Paut (ottobre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Behçet

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA

Dr. CASALI Bruno, Dr. FARNETTI Enrico, Dr. NICOLI Davide

Diagnosi immunologica della malattia di Behçet

Policlinico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale

SIMBA - Associazione Italiana Sindrome e Malattia di Behçet - ONLUS

Malattia di Berger

ORPHA34145

MIM: 161950

La malattia di Berger, nota anche come nefropatia da IgA (IgAN), è caratterizzata dal massivo deposito mesangiale di IgA, associato a proliferazione mesangiale di entità variabile. La IgAN colpisce fino a 1/79 soggetti nella popolazione generale mondiale e quindi non è una malattia rara. I disturbi clinici caratteristici comprendono l'ematuria, con o senza proteinuria, e gli episodi di ematuria macroscopica. Circa il 30% dei pazienti sviluppa un'insufficienza renale cronica. La patogenesi della IgAN non è nota. È stato suggerito che le anomalie della glicosilazione della regione cerniera di IgA abbiano un ruolo chiave nella deposizione mesangiale. Uno studio genetico su 30 famiglie con IgAN ha recentemente confermato che questi fattori genetici sono importanti nel conferire suscettibilità alla malattia, dimostrando che un singolo gene sul cromosoma 6 è in grado di influenzare la malattia. Solo il gruppo di pazienti con IgAN a prognosi sfavorevole (ad esempio ipertensione, proteinuria >1 g/24 ore, insufficienza renale lentamente progressiva, gravi alterazioni istologiche) è candidato alla terapia. Le opzioni terapeutiche comprendono gli inibitori degli enzimi che convertono l'angiotensina (ACE), gli steroidi, i farmaci immunosoppressori e la supplementazione di olio di pesce. Nei pazienti che si trovano nello stadio avanzato della malattia e che stanno evolvendo verso l'insufficienza renale terminale, il trattamento di elezione è la dialisi o il trapianto renale. La percentuale di successo nel trapianto renale è elevata, anche se nel rene trapiantato si riformano nuovi depositi di IgA in circa la metà dei pazienti. *Autore: Dott. S. Savoldi (luglio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Berger (gene ACE)

BIOAESIS, JESI (AN)

Dr. BIANCHI Daniela, Dr. SIMONETTI Emanuela, Dr. TROZZI Caterina

Malattia di Besnier-Boeck-Schaumann

Vedere: Sarcoidosi

Malattia di Best

ORPHA1243

MIM: 153700

La malattia di Best, o distrofia maculare vitelliforme, è una rara distrofia bilaterale della macula, a eredità autosomica dominante, caratterizzata dall'accumulo, al di sotto della retina, di materiale giallastro, a livello della macula. La penetranza e l'espressione clinica della malattia di Best variano notevolmente da una persona all'altra. L'esordio avviene nell'infanzia o nelle prime decadi di vita. La lesione vitelliforme caratteristica consiste in una cisti maculare, simile al tuorlo dell'uovo, con un diametro di 0,5-3,0, che spesso è asimmetrica. Tuttavia i segni maculari variano da una piccola macchia gialla, a lesioni vitelliformi multiple o atrofici, fino alla formazione di una cicatrice corioiretinica. I pazienti lamentano visione velata, indebolimento dell'acuità visiva o metamorfopsia. La malattia

è lentamente progressiva e, alla fine, esita in un'atrofia dell'epitelio pigmentato della retina e dei fotorecettori e in un importante coinvolgimento della visione centrale. In genere, l'orientamento è normale e nella maggior parte dei casi l'uso di dispositivi di ingrandimento consente la lettura. L'acuità visiva non può essere prognosticata in base al tipo di lesione della macula. Nella malattia di Best tipica, l'elettro-oculogramma è di solito alterato, anche nei soggetti asintomatici. L'angiografia con fluorescina, l'autofluorescenza RPE, la OCT (tecnica di coerenza ottica), l'elettroretinogramma dell'intero campo visivo e multifocale (ERG) potrebbero aggiungere importanti elementi ai fini di una corretta diagnosi. Le mutazioni nel gene VMD2, che mappa in 11q13, sono state associate alla malattia di Best. Al momento non è disponibile nessuna terapia efficace. *Autori: Dott. D. Besch e Prof. E. Zrenner (gennaio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Best (gene VMD2)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Malattia di Biermer

ORPHA120

MIM: 170900

La malattia di Biermer, o anemia pernicioiosa, è dovuta a una carenza grave di vitamina B12, secondaria alla distruzione delle ghiandole della parte alta dello stomaco (atrofia fundica), che secernono l'acido e il fattore intrinseco. Quest'ultimo è indispensabile per l'assorbimento della vitamina B12 introdotta con l'alimentazione. Le conseguenze consistono nell'anemia, con aumento della dimensione dei globuli rossi, che è reversibile con una terapia appropriata. Il trattamento standard consiste nell'iniezione mensile intramuscolare di almeno 100 microgrammi di vitamina B12. In assenza di terapia si possono manifestare complicazioni, le più gravi delle quali sono la neuropatia periferica e i disturbi legati alle lesioni del midollo e del cervelletto. Questa malattia non è rara nelle persone che hanno più di 60 anni (2% della popolazione), ma è una malattia rara nella sua forma infantile genetica, legata all'assenza congenita di secrezione del fattore intrinseco o alla secrezione di un fattore intrinseco anomalo. *Autore: Prof. J.A. Chayvialle (settembre 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Blackfan-Diamond

ORPHA124

MIM: 105650

La malattia di Blackfan-Diamond (ADB) è un'anemia arigerativa congenita, spesso macrocitica, associata a eritroblastopenia. L'incidenza annuale nell'intera popolazione europea è all'incirca 1/150.000. Può colpire entrambi i sessi e non sono state osservate particolari predisposizioni etniche. Compare di solito entro i 2 anni; la diagnosi dopo i 4 anni è improbabile. I segni principali sono il pallore e la dispnea, soprattutto durante l'allattamento o l'alimentazione. Il pallore è sporadico, non si riscontra organomegalia e i segni clinici orientano per un'emolisi o il coinvolgimento delle cellule ematopoietiche. Oltre la metà dei pazienti presenta bassa statura e anomalie congenite, soprattutto craniofacciali (sindrome di Pierre Robin e palatoschisi; si vedano questi termini), anomalie del pollice e urogenitali. La gravidanza nelle donne affette comporta un rischio elevato sia per la madre che per il neonato. I soggetti affetti sono a rischio elevato di leucemia e di tumore. La malattia di Blackfan-Diamond si trasmette con modalità autosomica dominante a penetranza variabile. Le mutazioni responsabili della malattia sono state identificate nel 40-45% dei casi. I geni coinvolti codificano per proteine

ribosomiali (RP), sia per le subunità ribosomiali piccole (RPS7, RPS17, RPS19, RPS24), che per quelle grandi (RPL5, RPL11, RPL35A). Le mutazioni dei geni RPS19, RPL5 e RPL11 sono presenti rispettivamente nel 25, 9 e 6,5% dei pazienti, mentre le mutazioni degli altri geni sono state evidenziate solo nell'1-3% dei casi. L'unica correlazione genotipo-fenotipo stabilita finora riguarda la ricorrenza dei difetti craniofacciali nei portatori delle mutazioni dei geni RPL5 e RPL11 e la loro rarità nei portatori di mutazioni nel gene RPS19. In un bambino con anemia ed eritroblastopenia, la diagnosi può essere supportata dall'anamnesi familiare positiva (10-20% dei casi), dalle malformazioni associate (40% dei casi) e dall'aumento dell'adenosina deaminasi eritrocitaria (ADA), che è un segno comune ma non specifico, e può essere presente anche nei genitori clinicamente asintomatici. L'individuazione di una mutazione in un gene-malattia ha valore diagnostico. La diagnosi differenziale si pone con l'eritroblastopenia transitoria, l'infezione cronica da parvovirus B19 e con altre anemie congenite. La consulenza genetica e la diagnosi prenatale sono complesse a causa della variabilità dei sintomi clinici e per il fatto che solo nel 40-45% dei soggetti affetti è stata identificata una mutazione nel gene RP. Nei casi familiari il rischio di trasmissione è del 50%. Si consiglia il follow-up ultrasonografico nelle gravidanze a rischio. Le terapie principali comprendono le trasfusioni a intervalli regolari e la terapia a lungo termine con corticosteroidi. Il trattamento va adattato nei singoli pazienti e deve essere scelto in base alla loro età. Gli steroidi devono essere evitati nel primo anno di vita. La bassa statura è dovuta in parte alla sindrome e in parte alle complicazioni derivanti dalla terapia (steroidi, emocromatosi). Deve essere preso in considerazione il trapianto allogenico del midollo osseo nei soggetti corticosteroidi-resistenti, quando esista un fratello/sorella, non affetto, HLA identico. La prognosi è generalmente buona. Tuttavia, l'aspettativa di vita si riduce in presenza di complicazioni secondarie alla terapia e a causa dell'elevata incidenza di cancro. La gravità della malattia dipende dalla terapia e dalla risposta del paziente. La qualità di vita nei pazienti che si sottopongono regolarmente alle trasfusioni è ovviamente alterata. *Autori: Dott. T. Leblanc (febbraio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Blackfan-Diamond

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Associazioni

Gruppo di Sostegno ai Malati di Anemia di Blackfan-Diamond

Malattia di Blount

ORPHA2768

MIM: 188700

La malattia di Blount è caratterizzata da un difetto di accrescimento della parte interna dell'estremità prossimale della tibia, che causa una progressiva deformità delle gambe, che si incurvano, con angolazione dell'osso al di sotto del ginocchio (tibia vara). Nel 60% dei casi, il difetto è bilaterale. La prevalenza non è nota. I pazienti presentano gambe arcuate, di lunghezza diversa, e una prominente mediana della tibia prossimale. L'obesità e l'inizio eccessivamente precoce della deambulazione sono fattori predisponenti. L'eziologia è controversa; potrebbe trattarsi di una malattia multifattoriale, ma la componente genetica non è nota. La diagnosi deve essere posta dopo i 2 anni di vita, in quanto la tibia vara può essere fisiologica prima di questa età. Se non trattata, la deformità può diventare grave e produrre artrite degenerativa precoce del ginocchio. La presa in carico ortopedica e pediatrica deve essere adattata a ogni bambino. Il programma di solito prevede all'inizio la presa in carico ortopedica ma, nei casi più gravi associati a sintomatologia dolorosa, può essere indicata la correzione chirurgica. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Malattia di Boeck

Vedere: Sarcoidosi

Malattia di Buerger

ORPHA36258

MIM: 211480

La malattia di Buerger, o tromboangiite obliterante, è un'infiammazione occlusiva di un segmento delle arterie e delle vene, con trombosi e ricanalizzazione dei vasi colpiti. Si tratta di un'infiammazione non aterosclerotica, che colpisce le arterie di piccolo e medio calibro e le vene degli arti superiori e inferiori. Questa malattia è diffusa in tutto il mondo; la prevalenza tra tutti i pazienti con disturbi alle arterie periferiche oscilla tra 0,5 e 5,6% nell'Europa occidentale, fino a valori più elevati in India (45-63%), in Corea e in Giappone (16-66%) e tra gli ebrei ashkenaziti (80%). I criteri diagnostici, stabiliti da Olin nel 2000, comprendono età inferiore a 45 anni; fumo; ischemia alle estremità distali evidenziata dalla claudicazione; ulcere ischemiche o gangrene, documentate da test vascolari non invasivi; esclusione di malattie autoimmuni; ipercoagulabilità del sangue e diabete mellito; esclusione di un'embolizzazione prossimale, con ecocardiogramma o mediante arteriografia; quadri arteriografici compatibili, negli arti interessati e in quelli non colpiti. L'eziologia della tromboangiite obliterante non è nota, ma il fumo attivo o passivo sembra avere un ruolo centrale nello sviluppo e nella progressione della malattia. Smettere di fumare è il primo passo nella terapia dei pazienti. Vengono prescritti farmaci vasodilatatori e anticoagulanti, come l'aspirina, che tuttavia conferiscono di solito solo un piccolo beneficio. *Autore: Dott. P.E.T. Arkkila (aprile 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Caffey

ORPHA1310

MIM: 114000

La malattia di Caffey è una rara condizione che si presenta per lo più nei bambini. È caratterizzata da irritabilità, dolore, flaccidità, iperestesia, gonfiore dei tessuti molli e arrossamento in una o più aree del corpo. Nelle prime fasi è spesso presente febbre. Il dolore può essere elevato, tanto da produrre pseudoparalisi, e il coinvolgimento di singoli nervi può produrre vere paralisi localizzate. Altre caratteristiche cliniche descritte sono la disfagia e l'ostruzione nasale. Si pensa che in alcuni casi l'eredità sia autosomica dominante. L'incidenza della malattia è variabile e si ritiene che possa essere influenzata da fattori ambientali. È stata anche suggerita una possibile eziologia virale. Il decorso clinico è variabile e imprevedibile, ma i sintomi acuti si risolvono di solito entro pochi mesi, con esito positivo e risoluzione spontanea. In alcuni casi si presentano ricadute a distanza di alcuni anni. All'esame radiografico si evidenzia formazione di nuovo tessuto osseo a livello periostale, che può anche essere esuberante e che successivamente diventa compatto, causando un evidente ispessimento corticale. La gestione è essenzialmente di tipo palliativo ed è mirata a sedare il dolore. Alcuni autori hanno riportato una buona risposta alle alte dosi di immunoglobuline. I corticosteroidi sono stati impiegati per accelerare il rimodellamento osseo. *Autore: Dott. C. Hall (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Canavan

ORPHA141

MIM: 271900

La malattia di Canavan, o degenerazione spongiosa del sistema nervoso centrale o deficit di aspartoacilasi, è una degenerazione neurologica autosomica recessiva, che di solito causa morte precoce. I pazienti sembrano normali alla na-

scita e durante il primo mese di vita. L'ipotonìa assiale e la macrocefalia si manifestano tra il 2° e 4° mese nelle forme infantili e successivamente nelle forme giovanili. La degenerazione neurologica evolve con spasticità, opistotono, perdita di contatto con il mondo esterno, disturbi del sonno, cecità e convulsioni. La risonanza magnetica mostra leucodistrofia. Il segno diagnostico è l'aumento dell'escrezione urinaria di N-acetilaspato (x 50). L'esame istopatologico mostra degenerazione spongiosa del cervello. La malattia è dovuta al deficit di aspartoacilasi. L'enzima è localizzato negli oligodendrociti, cellule che sintetizzano la mielina, e il gene-malattia mappa sul braccio corto del cromosoma 17. L'aspartoacilasi converte l'N-acetilaspato in aspartato e acido acetico; è presente nella sostanza bianca e può essere dosato sui fibroblasti in coltura. L'enzima è codificato da 6 esoni; il gene si estende per 29kb del genoma. La proteina è un monomero di 55kDa, costituito da 313 aminoacidi. Sono state identificate due mutazioni negli ebrei ashkenaziti (A854G e C692A), che causano il 97% dei casi in questa popolazione. In altre popolazioni sono state identificate mutazioni diverse non associate a un "effetto fondatore". La diagnosi prenatale può essere eseguita facilmente misurando l'N-acetilaspato nel liquido amniotico o identificando sul trofoblasto la mutazione, quando è nota. La fisiopatologia della malattia non è ancora chiara: l'accumulo dell'N-acetilaspato nella sostanza bianca, secondario al difetto enzimatico, origina dalla sua sintesi specifica nei neuroni della sostanza grigia, dove l'aspartoacilasi ha un'attività molto bassa. L'N-acetilaspato nel cervello funziona come pompa molecolare dell'acqua nei neuroni mielini oppure come donatore di gruppi acetilici per la sintesi dei lipidi della mielina. *Autore: Prof. P. Kamoun (settembre 2003)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della malattia di Canavan
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica della malattia di Canavan
Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica della malattia di Canavan
Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Lilianna, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare della malattia di Canavan (deficit di N-acetilaspatoacilasi, ASPA)
Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica della malattia di Canavan
Policlinico "Le Scotte", SIENA
Dr. BATTISTI Carla, Pr. FEDERICO Antonio, Dr. FORMICHI Patrizia

Diagnosi biochimica della malattia di Canavan (acidi organici urinari)
Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare della malattia di Canavan
Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Associazioni

Associazione Europea contro le Leucodistrofie
Comitato Italiano Progetto Mielina
AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite
APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AIMSME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Malattia di Caroli

ORPHA53035

MIM: 600643

La malattia di Caroli è una patologia congenita rara, caratterizzata dalla dilatazione segmentale e multifocale dei grandi dotti biliari intraepatici. Può esordire a qualunque età e colpisce soprattutto il sesso femminile. La prevalenza non è nota, ma sono stati descritti meno di 250 casi in tutto il mondo. La malattia è caratterizzata dall'ectasia dei dotti biliari, in assenza di altre anomalie epatiche. Si manifesta con colangite batterica ricorrente, calcolosi biliare che causa dolore biliare, o episodi di pancreatite. La variante più comune della malattia, definita sindrome di Caroli, è caratterizzata dalla dilatazione dei grandi dotti biliari, associata a fibrosi epatica congenita. Questi pazienti, e in particolare quelli con fibrosi epatica significativa, possono manifestare segni e sintomi di ipertensione portale o di colangite batterica. Possono essere presenti epatomegalia, splenomegalia, varici esofagee ed emorragie gastrointestinali. Può associarsi al rene policistico autosomico recessivo e autosomico dominante, al rene con midollare a spugna e al rene con midollare cistica. L'eziologia della malattia di Caroli non è nota e di solito è sporadica, mentre la sindrome di Caroli si trasmette, per lo più, come carattere autosomico recessivo. La diagnosi si basa sullo studio per immagini (ultrasonografia, tomografia computerizzata o colangiografia a risonanza magnetica). Nei casi dubbi, possono rendersi necessarie la colangiografia diretta e la biopsia epatica. Sono stati descritti casi di diagnosi ecografica prenatale. Il trattamento dipende dalla presentazione clinica, dalla localizzazione e dallo stadio della malattia. Può essere conservativo (antibiotici, acido ursodesossicolico, drenaggio biliare) o chirurgico (comprendente, in ultima analisi, il trapianto epatico). La prognosi è variabile ed è condizionata dalla frequenza e dalla gravità degli episodi di colangite, dalla presenza di malattie associate e dall'aumento del rischio di tumore dei dotti biliari. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Castleman

ORPHA160

La malattia di Castleman (MC) è definita da un'ipertrofia dei linfonodi in presenza di un'iperplasia linfatica angiofollicolare. Ne esistono due forme: una forma localizzata, limitata a un solo linfonodo, e una forma multicentrica, che colpisce più linfonodi. La prevalenza della MC non è nota, ma è calcolata in meno di 1/100.000. La forma localizzata è la più frequente (più di 400 casi descritti). La forma multicentrica, più rara, può associarsi all'infezione da HIV. La MC può manifestarsi a tutte le età. La frequenza dei sintomi è stata valutata su una serie di 117 casi rilevati tra il 1995 e il 2005 da medici internisti francesi. Le forme localizzate sono asintomatiche nel 51% dei casi e vengono spesso scoperte casualmente. Possono causare dolori al torace o all'addome, quando la massa dei linfonodi è voluminosa (6 cm di diametro in media, con un range di 1-12 cm). I siti più colpiti sono, in ordine di frequenza decrescente, l'addome, i linfonodi superficiali e il mediastino. Nel 30% dei casi si osservano sintomi generali (astenia 20%, febbre 20%, dimagrimento 11%). Le forme multicentriche sono sempre sintomatiche. Si osserva dimagrimento nel 69% dei casi e febbre nel 68%. È presente poliadenopatia periferica nell'81% dei casi, epatomegalia e/o splenomegalia nel 74% dei casi, sindrome POEMS (poli-neuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammopatia monoclonale, alterazioni cutanee) nel 23% dei pazienti e, in qualche caso, sarcoma di Kaposi. L'eziologia della MC non è nota, ma diversi studi confermano un ruolo del virus HHV8

(human herpes virus 8), responsabile del sarcoma di Kaposi. L'HHV8 si osserva nel 60-100% dei pazienti colpiti da MC associata all'HIV, ma anche nel 20-40% dei pazienti HIV-negativi. L'HHV8 si localizza negli immunoblasti e nei linfociti B CD20+. L'HHV8 induce la produzione di un omologo virale dell'interleuchina-6 (vIL6), che facilita la comparsa dei linfomi B e dei linfomi a effusione primaria. La diagnosi di MC si basa sull'analisi istologica del linfonodo con colorazioni immunoistochimiche, che rivelano un'iperplasia linfatica angiofollicolare policlonale, spesso sotto forma ialino-vascolare (soprattutto nelle MC localizzate), più raramente sotto forma plasmacellulare (soprattutto nelle MC multicentriche) o sotto forma mista/intermedia. La MC è una proliferazione linfocitaria tipicamente policlonale, che deve essere distinta dal linfoma maligno. Tuttavia, alcune MC multicentriche possono associarsi al linfoma. L'iperplasia linfatica angiofollicolare non è caratteristica della MC e può associarsi a poliartrite reumatoide, sindrome di Sjögren, deficit immunitari congeniti, reazioni a tumori, emopatie, vaccinazioni, sifilide, alcune malattie cutanee e glomerulonefriti membranose. Queste diagnosi devono essere escluse prima di porre la diagnosi di MC. Se la malattia è localizzata, è necessaria una completa escissione chirurgica, senza ulteriori controlli. Se la forma è multicentrica, si devono ricercare l'HIV e l'HHV8 e devono essere eseguite immunocolorazioni per escludere la presenza di un linfoma. Le polichemioterapie tipo CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone) consentono di ottenere la guarigione, ma sono fortemente tossiche; l'interferone alfa, da solo o in associazione con la vinblastina o l'etoposide, apporta sensibili benefici; l'MRA, anticorpo antirecettore dell'IL6, può essere utilizzato come terapia adiuvante; l'acido retinoico è stato sperimentato con successo in numerosi pazienti; il rituximab è stato impiegato nei pazienti HIV+ e HHV+, con risultati molto promettenti; il cidofovir o il ganciclovir sono stati utilizzati con successo in alcuni malati HHV8+. Le forme localizzate guariscono nove volte su dieci dopo una completa escissione chirurgica. Nelle forme multicentriche si possono ottenere miglioramenti, ma le ricadute sono frequenti (una volta su quattro) e la prognosi è meno favorevole. *Autore: Dott. F. Sarrot-Reynauld (novembre 2006)*.

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS

Malattia di Chagas

Vedere: Tripanosomiasi americana

Malattia di Charcot

Vedere: Sclerosi laterale amiotrofica

Malattia di Charcot-Marie-Tooth

ORPHA166

La malattia di Charcot-Marie-Tooth è una neuropatia periferica ereditaria, la cui prevalenza è stimata in 1/2.500. È caratterizzata da atrofia muscolare e neuropatia sensitiva progressiva che colpisce le estremità degli arti, spesso associata a piedi cavi. Generalmente esordisce prima dei 20 anni e colpisce inizialmente gli arti inferiori. L'evoluzione è cronica e lentamente progressiva. Può essere trasmessa con tutti i modelli ereditari mendeliani. La trasmissione dominante è la più diffusa in Europa. Sono note tre forme: demielinizante (CMT1), dominante legata all'X (CMTX1) e neuronale (CMT2). Alcuni geni sono noti solo per le prime due forme, CMT1 e CMTX1. Attualmente, la diagnosi presintomatica può essere quindi presa in esame soltanto relativamente a queste due forme. Non esiste nessuna terapia risolutiva; in compenso è necessario adottare misure preventive: chinesiterapia, uso di stecche, chirurgia ortopedica e vari ausili tecnici. *Autore: Dott. E. Le Guern (settembre 2002)*.

Malattia di Charcot-Marie-Tooth assonale, autosomica recessiva, tipo 2K

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica recessiva, con voce roca

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica dominante, tipo 2A1

ORPHA99946

MIM: 118210

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (tipo 1A, 1B, 2A, 2D, 2F, 2K, 2L, 4A e legata all'X; geni PMP22, P0, GJB1, MFN2, HSPB8, GDAP1)

Università degli Studi di Padova, PADOVA

Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Associazioni

ACMT - RETE - Associazione di Volontariato per la Malattia di Charcot-Marie-Tooth

AICMT - Associazione Italiana Malattia di Charcot-Marie-Tooth

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica dominante, tipo 2A2

ORPHA99947

MIM: 609260

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 1A e 2A2 (geni PMP22 e MFN2)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA

Dr. CEREDA Cristina

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (tipo 1A, 1B, 2A, 2D, 2F, 2K, 2L, 4A e legata all'X; geni PMP22, P0, GJB1, MFN2, HSPB8, GDAP1)

Università degli Studi di Padova, PADOVA

Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica dominante, tipo 2B

ORPHA99936

MIM: 600882

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (tipo 1, 2B, 2B1)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica dominante, tipo 2D

ORPHA99938

MIM: 601472

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (tipo 1A, 1B, 2A, 2D, 2F, 2K, 2L, 4A e legata all'X; geni PMP22, P0, GJB1, MFN2, HSPB8, GDAP1)

Università degli Studi di Padova, PADOVA

Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica dominante, tipo 2F

ORPHA99940

MIM: 606595

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (tipo 1A, 1B, 2A, 2D, 2F, 2K, 2L, 4A e legata all'X; geni PMP22, P0, GJB1, MFN2, HSPB8, GDAP1)

Università degli Studi di Padova, PADOVA

Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica dominante, tipo 2K

ORPHA99944

MIM: 607831

La malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 2K (CMT2K) autosomica dominante è una polineuropatia sensitivo-motoria periferica di tipo assonale. Si tratta di una forma rara di CMT; al momento sono state descritte solo 3 famiglie. È caratterizzata da un fenotipo lieve a esordio nella seconda decade di vita e a progressione molto lenta. Viene mantenuta la capacità alla deambulazione (uno dei pazienti descritti era ancora in grado di camminare all'età di 70 anni). La CMT2K è dovuta alle mutazioni del gene GDAP1 (8q13.3), che codifica per una proteina coinvolta nella fissione mitocondriale. Le mutazioni dello stesso gene si associano alle forme gravi di CMT a esordio precoce: la CMT4A (una forma demielinizante autosomica recessiva) e la CMT4C4 (un'altra forma autosomica recessiva associata a fenotipo assonale e alla paralisi delle corde vocali). *Autori: Dott. F. Palau e Dott. C. Espinós (gennaio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (tipo 1A, 1B, 2A, 2D, 2F, 2K, 2L, 4A e legata all'X; geni PMP22, P0, GJB1, MFN2, HSPB8, GDAP1)

Università degli Studi di Padova, PADOVA

Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica dominante, tipo 2L

ORPHA99945

MIM: 608673

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (tipo 1A, 1B, 2A, 2D, 2F, 2K, 2L, 4A e legata all'X; geni PMP22, P0, GJB1, MFN2, HSPB8, GDAP1)

Università degli Studi di Padova, PADOVA

Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica recessiva, con voce roca

ORPHA101097

MIM: 607706

La malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) autosomica recessiva con voce roca (ARCMT2K o CMT4C4) è una forma grave, a esordio precoce, di polineuropatia sensitivo-motoria periferica di CMT tipo assonale. L'ARCMT2K è stata inizialmente descritta in 3 famiglie spagnole e, in seguito, in altre 5 famiglie spagnole consanguinee, ma anche in famiglie originarie del Marocco, della Francia e della Polonia. La malattia esordisce nel periodo neonatale o nella prima infanzia con un quadro clinico simile a quello della CMT4A (un'altra forma autosomica recessiva di CMT4 con fenotipo demielinizante; si veda questo termine), comprendente ipotonia, scoliosi, voce roca, paralisi delle corde vocali e insufficienza respiratoria. Tuttavia, la velocità di conduzione nervosa e il quadro patologico ricavato dalle biopsie dei nervi dei polpacci nei pazienti affetti da ARCMT2K indicano che la neuropatia è prevalentemente assonale, con alcuni segni demielinizanti. L'ARCMT2K è dovuta alle mutazioni del gene GDAP1 (8q13.3), che codifica per una proteina coinvolta nella fissione mitocondriale. Le mutazioni alleliche si associano alla CMT4A e a una forma assonale più lieve di CMT a esordio più tardivo e a trasmissione autosomica dominante, la CMT2K (si veda questo termine). La prognosi dell'ARCMT2K può essere grave. Infatti, due pazienti sono deceduti nella quinta decade di vita. *Autori: Dott. F. Palau e Dott. C. Espinós (gennaio 2009)*.

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, autosomica recessiva, tipo 2B1

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 2B1

Malattia di Charcot-Marie-Tooth demielinizzante, autosomica recessiva

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4

Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X

ORPHA64747

La malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X (CMTX) appartiene al gruppo geneticamente eterogeneo delle polineuropatie sensitivo-motorie periferiche di CMT. La CMTX è caratterizzata da un decorso progressivo lento, con atrofia muscolare e debolezza dei muscoli distali degli arti, in particolare dei piedi, delle gambe e delle mani (soprattutto dell'eminenza tenar), con debolezza dei muscoli prossimali nei casi gravi, perdita sensoriale distale, perdita dei riflessi tendinei profondi, piedi cavi e, più raramente, scoliosi. Sono stati descritti casi rari di disfunzione transitoria del sistema nervoso centrale (SNC), associata a disartria, disfagia, debolezza, atassia e persino afasia e sonnolenza. Tutte le forme di CMTX sono rare e sono caratterizzate da deficit cognitivo (CMTX2, CMTX4), paraplegia spastica (CMTX3), perdita dell'udito (CMTX4, CMTX5, raramente CMTX1) e atrofia ottica (CMTX5). La CMTX1 si associa alle mutazioni del gene GJB1 (Xq13.1), che codifica per la connexina 32 (CX32). La CX32 forma delle giunzioni strette nella mielina non compatta prodotta dalla mielinizzazione delle cellule di Schwann. La CX32 è anche espressa negli oligodendrociti e ciò potrebbe spiegare l'interessamento del sistema nervoso centrale. La CMTX5 si associa alle mutazioni del gene della fosforibosilpirofosfato sintetasi 1 (PRPS1). La CMTX1 viene trasmessa come carattere dominante legato all'X e i maschi sono affetti in maniera più grave rispetto alle femmine, mentre gli altri tipi di CMTX sono recessivi legati all'X e le femmine portatrici di solito non sono affette. La diagnosi si basa sulla storia familiare e personale, sugli esami clinici, sugli studi della conduzione nervosa (NCS) e sull'esame del DNA (per CMTX1). Gli NCS documentano una polineuropatia sensitivo-motoria, con diminuzione delle velocità di conduzione nei maschi (di solito con valore medio di 30-45 m/s nei nervi motori degli arti superiori) e velocità lievemente rallentate o addirittura normali nelle femmine. A differenza degli altri tipi di malattia di CMT, il rallentamento della conduzione spesso non è omogeneo, con una dispersione temporale e, a volte, blocchi di conduzione; il nervo medio è più colpito rispetto a quello ulnare. La biopsia dei nervi rivela significative alterazioni assionali, nonostante il rallentamento della conduzione nervosa, a supporto dell'evidenza di anomalie ultrastrutturali nelle regioni paranodali. I potenziali evocati uditivi di solito rivelano anomalie delle onde centrali nel tronco cerebrale, che consistono nel coinvolgimento subclinico del cervello nella CMTX1. La diagnosi differenziale si pone con le altre forme di CMT e con le neuropatie disimmuni acquisite, come la poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica. In accordo con le caratteristiche dei caratteri dominanti legati all'X non si verifica mai la trasmissione maschio-maschio; le femmine portatrici sono di solito affette in maniera lieve e hanno una probabilità del 50% di trasmettere la malattia ai figli. La diagnosi prenatale è possibile quando la mutazione è nota. Non è disponibile nessun trattamento farmacologico. Le sole opzioni sono la riabilitazione e il trattamento chirurgico. La CMTX1 è più grave nei maschi che, con il tempo, possono perdere la capacità deambulatoria. *Autore: Dott. D. Pareyson (gennaio 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (geni PMP22, MPZ, GJB1, GDAP1, MFN2, NEFL, EGR2, MTMR2, SBF2)
CNR, MANGONE (CS)
Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi biochimica e molecolare del malfunzionamento della fosforibosilpirofosfato sintetasi (PRPS1)
Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi citogenetica molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth

Ospedale Santa Chiara, PISA
Dr. ROSSI Simona, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (tipo 1A, 1B, 2A, 2D, 2F, 2K, 2L, 4A e legata all'X; geni PMP22, PO, GJB1, MFN2, HSPB8, GDAP1)

Università degli Studi di Padova, PADOVA
Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X (gene GJB1)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi citogenetica molecolare e molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (gene GJB1)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICCO Paola

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (geni PMP22, MPZ, LITAF, MFN2, GDAP1, GJB1, HSBP1, HSBP2, EGR2)

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, GENOVA
Dr. BELLONE Emilia, Pr. MANDICH Paola

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (geni PMP22, MPZ, GJB1, LITAF, EGR2, PRX, NDRG1, FIG4, GDAP1, MFN2, NEFL, BSCL2, GARS, YARS, HSBP1, HSPB8, DNM2)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X (gene GJB1)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 1A, 1B e legata all'X (geni GJB1, MPZ, PMP22)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO
Dr. BENETTON Gabriella, Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X tipo 1 (gene GJB1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

ACMT-RETE - Associazione di Volontariato per la Malattia di Charcot-Marie-Tooth
AICMT - Associazione Italiana Malattia di Charcot-Marie-Tooth

Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X, tipo 1

ORPHA101075

MIM: 302800

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X

Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X, tipo 2

ORPHA101076

MIM: 302801

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X

Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X, tipo 3

ORPHA101077

MIM: 302802

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X

Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X, tipo 4

ORPHA101078

MIM: 310490

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X

Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X, tipo 5

ORPHA99014

MIM: 311070

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X

Malattia di Charcot-Marie-Tooth - nefropatia

ORPHA93114

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra la malattia di Charcot-Marie-Tooth (neuropatia periferica ereditaria) e la nefropatia. Sono stati descritti circa 15 casi. Tutti i pazienti presentavano proteinuria (con o senza microematuria) all'esordio e alcuni hanno sviluppato una sindrome nefrosica. Nella maggior parte dei casi, l'istologia ha rivelato una glomerulosclerosi. La trasmissione non è nota. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth

Malattia di Charcot-Marie-Tooth - segni piramidali

Vedere: Neuropatia sensitivo-motoria ereditaria, tipo 5

Malattia di Charcot-Marie-Tooth - ritardo mentale

ORPHA90103

MIM: 214370

Associazioni

ACMT-RETE - Associazione di Volontariato per la Malattia di Charcot-Marie-Tooth

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 1A

ORPHA101081

MIM: 118220

Laboratori

Diagnosi citogenetica molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 1A

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (tipo 1A, 1B, 2A, 2D, 2F, 2K, 2L, 4A e legata all'X; geni PMP22, P0, GJB1, MFN2, HSPB8, GDAP1)

Università degli Studi di Padova, PADOVA

Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot Marie Tooth tipo 1A

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI

Pr. PALKA Giandomenico, Pr. STUPPIA Liborio

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (gene PMP22)

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Pr. DAMANTE Giuseppe, Dr. LONIGRO Renata

Diagnosi citogenetica molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 1A

Istituto C&S-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 1A e 2A2 (geni PMP22 e MFN2)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA

Dr. CEREDA Cristina

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (gene PMP22)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BRUTTINI Mirella, Dr. MELONI Ilaria, Pr. RENIERI Alessandra

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (gene PMP22, metodo MLPA)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsattelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA

Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 1B

ORPHA101082

MIM: 118200

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (tipo 1A, 1B, 2A, 2D, 2F, 2K, 2L, 4A e legata all'X; geni PMP22, P0, GJB1, MFN2, HSPB8, GDAP1)

Università degli Studi di Padova, PADOVA

Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 2B1

ORPHA98856

MIM: 605588

La malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 2B1 (CMT2B1, nota anche come CMT4C1) è una polineuropatia sensitivo-motoria periferica di tipo assonale, descritta esclusivamente in alcune famiglie originarie del nord-ovest dell'Africa (Algeria nord-occidentale e Marocco orientale). La malattia esordisce nella seconda decade di vita con decorso e gravità variabili, anche tra persone affette della stessa famiglia. In generale, la malattia si presenta con debolezza e atrofia muscolare, che progrediscono gradualmente nei muscoli prossimali. È stato osservato un coinvolgimento sia degli arti superiori che inferiori. È presente anche deficit sensoriale; le deformità dei piedi sono moderate o assenti. Nel corso della malattia può presentarsi atrofia muscolare prossimale della cintura pelvica e del cingolo scapolare. La CMT2B1 è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta a una mutazione missenso p.R644C nella proteina della lamina A/C (codificata dal gene LMNA; 1q22). *Autori: Dott. F. Palau e Dott. C. Espinós (gennaio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (tipo 1, 2B, 2B1)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 2B2

ORPHA101101

MIM: 605589

La malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 2B2 (CMT2B2, nota anche come CMT4C3) è una polineuropatia sensitivo-motoria periferica di tipo assonale, descritta in una estesa famiglia della Costa Rica di origini spagnole. La malattia esordisce nell'età adulta (tra i 26 e i 42 anni) e si presenta con una debolezza simmetrica moderata-grave dei muscoli distali, che interessa prevalentemente le estremità inferiori. Sono stati osservati deficit sensoriali marcati. La CMT2B2 viene trasmessa

come carattere autosomico recessivo e il gene-malattia è stato mappato sul cromosoma 19q13.3 (MED25). *Autori: Dott. F. Palau e Dott. C. Espinós (gennaio 2009)*.

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 2H

ORPHA101102

MIM: 607731

La malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 2H (CMT2H, nota anche come CMT4C2) è una polineuropatia sensitivo-motoria periferica di tipo assonale, associata al coinvolgimento piramidale. Sono state descritte 13 persone appartenenti a un'estesa famiglia tunisina. La malattia esordisce nella prima decade di vita e si presenta con atrofia distale progressiva che interessa gli arti inferiori e superiori, in associazione con una sindrome piramidale lieve (riflessi vivaci degli arti superiori e della rotula, assenza di riflessi della caviglia e riflessi plantari non evocabili). La CMT2H è trasmessa come carattere autosomico recessivo e il locus che causa la malattia è stato mappato su 8q13-21.1. Questa regione contiene il gene *GDAP1*, che è coinvolto nella CMT4A demielinizante e nelle CMT4C4 o CMT2K assonali. *Autori: Dott. F. Palau e Dott. C. Espinós (gennaio 2009)*.

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 3

Vedere: Sindrome di Dejerine-Sottas

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4

ORPHA64749

La malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 4 (CMT4) fa parte del gruppo geneticamente eterogeneo delle CMT da polineuropatia sensitivo-motoria periferica. La prevalenza complessiva delle CMT è circa 1/3.330 soggetti, ma la CMT4 è più rara e spesso confinata in alcuni gruppi etnici. Il termine CMT4 si riferisce caratteristicamente alle forme demielinizanti autosomiche recessive, anche se al momento le CMT4 sono in fase di riclassificazione e al loro interno sono incluse le forme assonali autosomiche recessive. I pazienti affetti da CMT4 presentano il fenotipo caratteristico della CMT, con debolezza progressiva, maggiormente accentuata distalmente, e atrofia dei muscoli degli arti inferiori innervati dai nervi perineali, alle quali seguono la debolezza e l'atrofia delle mani, la perdita della sensibilità e le caratteristiche alterazioni dei piedi. La CMT4 è di solito molto grave rispetto alle altre forme e l'esordio è più precoce. La malattia può insorgere nella prima infanzia manifestandosi con ipotonia, oppure si presenta nella tarda infanzia con un'andatura che tende a spostare il peso sulle dita dei piedi. I sintomi più comuni sono le difficoltà alla deambulazione, associate ad andatura a base larga e piedi cavi. Sono comuni gli alluci a "martello" e sono spesso presenti altre deformità scheletriche, come la scoliosi. I sintomi sensitivi sono di solito meno evidenti rispetto a quelli motori. I riflessi tendinei profondi sono ridotti o assenti nella maggior parte dei pazienti con CMT4 demielinizante. Sono state descritte 15 forme di CMT4, 11 delle quali demielinizanti (CMT4 tipo A, 4B1, 4B2, 4C, 4D, 4E, 4F, 4G, 4H, 4J e CCFDN; si vedano questi termini) e 4 assonali (CMT4 tipo 4C1, 4C2, 4C3 e 4C4). Sono stati descritti finora 14 geni e 2 loci associati a queste 15 varianti di CMT nelle quali i ruoli e le funzioni delle proteine codificate da questi geni-malattia sono diversi. L'approccio diagnostico comprende gli esami clinici (storia naturale della malattia, esami sistemici e neurologici), la definizione della modalità di trasmissione, gli esami elettrofisiologici e la biopsia del nervo, indicata solo in alcuni pazienti. La diagnosi clinica ed elettrofisiologica vengono confermate dall'identificazione della mutazione patogenetica. La diagnosi definitiva è complicata dal fatto che il fenotipo è simile nei casi demielinizanti e assonali. Deve essere offerta la consulenza genetica ai genitori dei pazienti e la diagnosi prenatale deve essere proposta quando

la malattia è stata diagnosticata con certezza e nella famiglia è stata identificata la mutazione patogenetica. Al momento non esiste una cura per la CMT e il trattamento è esclusivamente sintomatico: fisioterapia e presa in carico ortopedica per il controllo della disfunzione muscoloscheletrica; monitoraggio polmonare, supporto ventilatorio e correzione della scoliosi per il controllo della disfunzione respiratoria; controllo del dolore, antidepressivi e anticonvulsivanti per gestire la disfunzione sensitiva. La prognosi delle diverse forme di CMT4 è variabile e dipende dalla gravità dei segni clinici. Di solito, la CMT è una neuropatia a progressione lenta, che può causare disabilità anche se, in assenza di complicazioni secondarie, non riduce in genere le attese di vita. Tuttavia, l'esordio precoce e le complicazioni respiratorie gravi associate ad alcune forme di CMT4 (nello specifico, CMT4C4, CMT4B1, CMT4B2 e CMT4E) possono comportare una prognosi poco buona, che in alcuni casi può portare a morte precoce. *Autori: Dott. F. Palau e Dott. C. Espinós (gennaio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (geni *PMP22*, *MPZ*, *GJB1*, *GDAP1*, *MFN2*, *NEFL*, *EGR2*, *MTMR2*, *SBF2*)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. *MUGLIA Maria*

Diagnosi citogenetica molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. *ROSSI Simona*, Dr. *SIMI Paolo*

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (tipo 1A, 1B, 2A, 2D, 2F, 2K, 2L, 4A e legata all'X; geni *PMP22*, *P0*, *GJB1*, *MFN2*, *HSPB8*, *GDAP1*)

Università degli Studi di Padova, PADOVA

Pr. *MOSTACCIUOLO Maria Luisa*

Diagnosi citogenetica molecolare e molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (dup/del 17, *PMP22* e *MPZ*)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. *GURRIERI Fiorella*, Pr. *NERI Giovanni*, Pr. *ZOLLINO Marcella*

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (geni *PMP22*, *MPZ*, *LITAF*, *MFN2*, *GDAP1*, *GJB1*, *HSBP1*, *HSBP2*, *EGR2*)

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, GENOVA

Dr. *BELLONE Emilia*, Pr. *MANDICH Paola*

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (geni *PMP22*, *MPZ*, *GJB1*, *LITAF*, *EGR2*, *PRX*, *NDRG1*, *FIG4*, *GDAP1*, *MFN2*, *NEFL*, *BSCL2*, *GARS*, *YARS*, *HSPB1*, *HSPB8*, *DNM2*)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. *TARONI Franco*

Associazioni

AICMT - Associazione Italiana Malattia di Charcot-Marie-Tooth

AICMT - RETE - Associazione di Volontariato per la Malattia di Charcot-Marie-Tooth

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4A

ORPHA99948

MIM: 214400

La malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 4A (CMT4A) è una forma grave a esordio precoce della polineuropatia sensitivo-motoria periferica di CMT tipo demielinizante, caratterizzata da ritardo motorio grave e scoliosi progressiva. La CMT4A viene considerata la forma più comune tra le forme autosomiche recessive di CMT. È stata descritta inizialmente in famiglie tunisine e successivamente anche in Europa (in Spagna e Italia dove sono state identificate le mutazioni fondatrici) e in famiglie ispaniche del Nord America. La malattia di solito ha esordio nell'infanzia e si estrinseca con debolezza muscolare distale e atrofia dei piedi, seguite dal coinvolgimento prossimale e, in seguito, da debolezza distale delle estremità

superiori e da atrofia delle mani. Può essere presente la paralisi delle corde vocali. La CMT4A è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene GDAP1 (8q13.3), che codifica per una proteina coinvolta nella fissione mitocondriale. Le mutazioni alleliche si associano alla CMT4C4 (un'altra forma autosomica recessiva di CMT4 con fenotipo assonale e paralisi delle corde vocali), e a una forma assonale meno grave di CMT a esordio più tardivo, a trasmissione autosomica dominante, la CMT2K. *Autori: Dott. F. Palau e Dott. C. Espinós (gennaio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Charcot-Marie-Tooth (tipo 1A, 1B, 2A, 2D, 2F, 2K, 2L, 4A e legata all'X; geni PMP22, P0, GJB1, MFN2, HSPB8, GDAP1)

Università degli Studi di Padova, PADOVA

Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4B1

ORPHA99955

MIM: 601382

La malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 4B1 (CMT4B1) è una forma grave, a esordio precoce, di polineuropatia sensitivo-motoria periferica di tipo demielinizante. È stata inizialmente descritta in una famiglia italiana e in seguito sono state osservate altre 10 famiglie (italiane e dell'Arabia Saudita). La malattia ha esordio nella prima infanzia e si presenta con debolezza muscolare distale e prossimale, che interessa inizialmente le estremità inferiori, con perdita della sensibilità e coinvolgimento dei nervi cranici. Sono comuni le deformità dei piedi (in equinovarismo) ed è stato descritto l'interessamento della faccia e del diaframma. La velocità della conduzione nervosa è ridotta e la biopsia dei nervi rivela la demielinizzazione associata ai rivestimenti mielinici caratteristici nei nervi periferici. Le caratteristiche cliniche e patologiche della CMT4B1 e della CMT4B2 (si veda questo termine) sono molto simili. La CMT4B1 viene trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene che codifica per la proteina 2 correlata alla miotubularina (MTMR2; 11q22), coinvolta nel sistema di segnalazione del polifosfoinositide. I pazienti presentano grave disabilità e sono costretti alla sedia a rotelle a partire dalla terza decade di vita. Il decesso si verifica nella quarta-quinta decade di vita, probabilmente per insufficienza respiratoria. *Autori: Dott. F. Palau e Dott. C. Espinós (gennaio 2009)*.

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4B2

ORPHA99956

MIM: 604563

La malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 4B2 (CMT4B2) è una forma grave, a esordio precoce, della polineuropatia sensitivo-motoria periferica di CMT tipo demielinizante. È stata descritta in famiglie italiane, turche, tunisine e marocchine. La CMT4B2 è molto simile, dal punto di vista clinico e patologico, alla CMT4B1 (si veda questo termine), ha un esordio nell'infanzia con debolezza muscolare, perdita della sensibilità, riduzione della velocità di conduzione nervosa, rivestimenti mielinici caratteristici e un decorso grave. Oltre alla grave neuropatia, i pazienti appartenenti ad alcune famiglie affette da CMT4B2 possono sviluppare il glaucoma a esordio precoce. La CMT4B2 è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene MTMR13/SBF2 che codifica per una proteina coinvolta nel sistema di segnalazione del polifosfoinositide. Il glaucoma ad esordio precoce si associa a specifiche mutazioni non senso di SBF2 e non è stato osservato nei pazienti affetti da CMT4B2 portatori di una piccola delezione in-frame dello stesso gene. *Autori: Dott. F. Palau e Dott. C. Espinós (gennaio 2009)*.

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4C

ORPHA99949

MIM: 601596

La malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 4C (CMT4C) è una polineuropatia sensitivo-motoria periferica di tipo demielinizante, associata a scoliosi o cifoscoliosi a esordio precoce. La CMT4C è una forma relativamente frequente della CMT4; è stata descritta per la prima volta in Algeria, ma in seguito sono state osservate famiglie affette anche in Marocco, nei Paesi mediterranei (Italia, Turchia e Grecia), in Germania, nei Paesi Bassi e in Francia. La scoliosi può costituire il segno d'esordio della malattia che si manifesta di solito a partire dall'infanzia. Tuttavia, in alcuni casi è stato osservato, come sintomo precoce, il ritardo della deambulazione. La neuropatia di solito compare durante l'infanzia o l'adolescenza, ha una progressione lenta e in alcuni casi esita in un ritardo motorio grave. Sono frequenti le deformità dei piedi; altri segni clinici sono l'insufficienza respiratoria, l'ipoacusia e la sordità. La CMT4C è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene SH3TC2 (5q32). È stato suggerito che nella popolazione gitana la malattia sia secondaria a una mutazione fondatrice (p.R1109X). Tuttavia, in questa popolazione, è stata descritta anche un'altra mutazione (p.C737_P738delinsX). *Autori: Dott. F. Palau e Dott. C. Espinós (gennaio 2009)*.

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4D

ORPHA99950

MIM: 601455

La malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 4D (neuropatia ereditaria sensoriale e motoria di Lom; HMSNL) è una forma grave di malattia demielinizante di Charcot-Marie-Tooth (CMT), associata nella maggior parte dei pazienti a sordità neurosensoriale. I criteri diagnostici comprendono la grave neuropatia demielinizante, l'importante riduzione della velocità di conduzione dei nervi, la riduzione della densità delle fibre mieliniche e il massiccio deposito di collagene interneurale. Il fenotipo (HMSNL) è costante e mostra una limitata variabilità. L'età di esordio della malattia è tra i 4 e i 10 anni. I primi sintomi sono i disturbi della deambulazione con affaticamento e la tendenza a inciampare e cadere. All'età di 5-15 anni compare difficoltà nell'uso delle mani. Si sviluppano rapidamente debolezza e deauperamento muscolare, accentuati soprattutto distalmente e agli arti inferiori. È anche notevole la perdita della sensibilità nelle porzioni distali degli arti inferiori. La sordità neurosensoriale si sviluppa tra i 14 e i 30 anni. Non è disponibile nessun trattamento, a parte la chirurgia ortopedica per la correzione delle deformità. La HMSNL si trasmette con modalità autosomica recessiva e tutti i casi noti sono di origine rom (gitani). In Bulgaria la frequenza genica media per l'intera popolazione rom è stata stimata intorno a 1,5%. La malattia è causata da una singola mutazione ancestrale (R148X) nel gene regolatore a valle di N-myc (NDRG1), che mappa sul cromosoma 8q24 e che ha ipotetiche funzioni sull'arresto, la crescita e la differenziazione cellulare. Tutte le persone con HMSNL, analizzate fino ad oggi, sono omozigoti per la mutazione NDRG1, il che rende la diagnosi molecolare chiara ed evidente. *Autore: Prof. L. Kalaydjieva (agosto 2002)*.

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4E

ORPHA99951

MIM: 605253

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4F

ORPHA99952

MIM: 145900

La malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 4F (CMT4F) è una polineuropatia sensitivo-motoria periferica di tipo demieliniz-

zante. È una forma rara della CMT4 e le poche famiglie descritte appartengono ai diversi gruppi etnici: libanesi musulmani sciti, iberici nordamericani, nordeuropei e una famiglia vietnamita. La malattia esordisce durante l'infanzia e la gravità è variabile. È stato osservato un esordio precoce associato a ritardo delle tappe dello sviluppo motorio, debolezza muscolare prossimale e distale, sebbene inizialmente sia stata descritta una famiglia con un quadro clinico caratterizzato da neuropatia sensitiva. Gli esami patologici rivelano un ripiegamento focale della mielina a "bulbo di cipolla" e demielinizzazione. La CMT4F è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene PRX (19q13.2). Le mutazioni alleliche causano anche la sindrome di Dejerine-Sottas (si veda questo termine). *Autori: Dott. F. Palau e Dott. C. Espinós (gennaio 2009)*.

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4G ORPHA99953

MIM: 605285

La malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 4G (CMT4G) è una polineuropatia sensitivo-motoria periferica di tipo demielinizzante, descritta nelle popolazioni gitane di Bulgaria, Romania, Francia e Spagna, ed è nota anche come neuropatia sensitivo-motoria ereditaria tipo Russe (HMSNR). La malattia esordisce tra l'ottavo e il sedicesimo anno di vita e si presenta con una debolezza distale agli arti inferiori, seguita dal coinvolgimento distale degli arti superiori, che si manifesta a un'età che varia dai 10 ai 43 anni. La perdita della sensibilità è un segno importante. La velocità di conduzione nervosa è ridotta e la soglia della stimolazione elettrica dei nervi è più elevata. La biopsia dei nervi rivela la perdita delle fibre mielinizzate grosse, la riduzione dello spessore della guaina mielinica e un'intensa attività rigenerativa. La CMT4G è trasmessa come carattere autosomico recessivo. Il gene-malattia non è stato ancora identificato, anche se le analisi di linkage e la mappatura per ricombinazione hanno identificato un piccolo intervallo sul cromosoma 10q23.2. *Autori: Dott. F. Palau e Dott. C. Espinós (gennaio 2009)*.

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4H ORPHA99954

MIM: 609311

La malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 4H (CMT4H) è una polineuropatia sensitivo-motoria periferica di tipo demielinizzante, descritta in 10 persone appartenenti a due grandi famiglie consanguinee del Libano e dell'Algeria. La malattia esordisce nei primi due anni di vita e si manifesta con debolezza muscolare distale delle estremità, a progressione lenta. Altri segni comuni sono il ritardo e le anomalie della deambulazione, la scoliosi e i piedi equini con alluce retratto. Le velocità di conduzione nervosa sono fortemente rallentate e gli esami istologici mostrano perdita delle fibre mielinizzate, alterazioni a "bulbo di cipolla", rigonfiamenti mielinici circoscritti e proliferazione mielinica. La CMT4H è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene FGD4 (12p11.1). *Autori: Dott. F. Palau e Dott. C. Espinós (gennaio 2009)*.

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4J

ORPHA139515

MIM: 611228

La malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 4J (CMT4J) appartiene al gruppo geneticamente eterogeneo delle malattie di CMT da polineuropatia sensitivo-motoria periferica. La CMT4J è rara, essendo stata descritta solo in cinque pazienti. La sindrome si caratterizza per la degenerazione progressiva e asimmetrica dei motoneuroni, associata al rallentamento del-

la velocità di conduzione nervosa, debolezza e paralisi, senza perdita sensoriale. La CMT4J è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene FIG4 (6q21). Questo gene codifica per l'enzima della fosfatasi dei polifosfoinositidi, che ha un ruolo chiave nel traffico degli organelli intracellulari. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2008)*.

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4

Malattia di Charlevoix

Vedere: Agenesia del corpo calloso - neuropatia

Malattia di Clarkson

Vedere: Sindrome della deiscenza capillare

Malattia di Coats

ORPHA190

MIM: 300216

La malattia di Coats è una patologia idiopatica, caratterizzata da un anomalo sviluppo dei vasi sanguigni della retina (telangiectasia), con progressiva deposizione di essudati intraretinici e sottoretinici, che portano potenzialmente al distacco essudativo della retina. La malattia di Coats è di solito isolata, monolaterale e colpisce soprattutto i giovani di sesso maschile. L'esordio si verifica di solito in età precoce, con un picco d'incidenza tra i 6 e gli 8 anni. L'eziologia della malattia non è ancora nota, ma sono state segnalate associazioni con sindromi genetiche diverse, che suggeriscono l'ipotesi di un'origine genetica. Si ritiene che l'abnorme permeabilità delle cellule endoteliali dei capillari nella retina costituisca il meccanismo istopatologico responsabile della malattia. Negli stadi avanzati, la malattia di Coats (distacco totale della retina, leucocoria, glaucoma doloroso secondario ad angolo chiuso) è difficilmente differenziabile dal retinoblastoma. Il protocollo diagnostico prevede l'oftalmoscopia indiretta, la fluoroangiografia, l'ultrasonografia, la biopsia, la risonanza magnetica e la TAC. Il trattamento è finalizzato alla chiusura dei vasi sanguigni lesionati, per favorire la risoluzione dell'essudato e del distacco della retina. I trattamenti disponibili comprendono il laser e la crioterapia, negli stadi precoci della malattia. Negli stadi più avanzati è richiesto l'intervento chirurgico per il riattacco della retina e della sclera, la vitrectomia e la rimozione della membrana vitrea. Attualmente, la stabilizzazione del decorso della malattia o un miglioramento della sintomatologia clinica possono essere ottenuti nel 70% dei casi quando viene adottata la terapia appropriata. *Autore: Dott. A. Del Longo (settembre 2004)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Malattia di Cockayne-Touraine

Vedere: Epidermolisi bollosa distrofica

Malattia di Cori

Vedere: Glicogenosi, tipo 3

Malattia di Creutzfeldt-Jakob

ORPHA204

MIM: 123400

La malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD) è la forma più frequente di encefalopatia spongiforme umana (TSE) trasmissibile, con un'incidenza che raggiunge approssimativamente 1,5/1.000.000. Circa l'85% dei casi è sporadico, il 10% è genetico, mentre il 5% è iatrogeno. I periodi di incubazione sono lunghi e totalmente silenti e la malattia è sempre fatale. La CJD causa degenerazione del sistema nervoso centrale, senza provocare una reazione immune o infiammatoria, e si

associa all'accumulo di una isoforma anomala della proteina dei prioni (PrP). La CJD sporadica insorge intorno ai 60 anni ed è fatale nell'arco di circa 6 mesi. È caratterizzata da demenza e segni neurologici (mioclonie, segni cerebellari, visivi, piramidali e extra-piramidali, mutismo acinetico). Le analisi di routine sono normali, ad eccezione dell'EEG, che può evidenziare specifiche modificazioni periodiche, mentre la RMN rivela nel 50% dei casi un segnale di intensità aumentata del nucleo caudato e del putamen o nella corteccia cerebrale o cerebellare. La presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cerebrospinale ha un buon valore diagnostico. Le tipiche lesioni neuropatologiche nel cervello (spongiosi, perdita neuronale, gliosi) o la presenza della proteina prionica consentono di formulare la diagnosi definitiva. Le cause della CJD sporadica non sono note. Non sono state osservate mutazioni nel gene PrP, ma il fenotipo omozigote (metionina/metionina o valina/valina) al codone 129 è più frequente rispetto alla popolazione generale e rappresenta un fattore di rischio. Le CJD ereditarie sono dovute a varie mutazioni del gene che codifica per la proteina prionica. La mutazione più frequentemente riscontrata in Francia è la mutazione del codone 200, che causa sintomi simili a quelli della forma sporadica. I segni clinici delle CJD iatrogene dopo trapianto di dura madre assomigliano a quelli della CJD sporadica, mentre l'aspetto clinico della CJD dopo iniezione di ormone della crescita umano è diverso: l'atassia cerebellare è il primo sintomo, la demenza si manifesta successivamente, l'EEG è raramente caratteristico e la progressione della malattia è più lenta (18 mesi in media). La forma variante di CJD (vCJD) è l'unica forma di CJD associata all'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) o "morbo della mucca pazza". I primi casi di vCJD sono comparsi nel Regno Unito, dove la malattia è più frequente. A differenza della forma sporadica, la vCJD colpisce i soggetti più giovani (età media: 30 anni), con una durata minima di 15 mesi. Le caratteristiche all'esordio comprendono sintomi psichiatrici, spesso associati a dolore o disestesia più o meno diffusa; successivamente compaiono la sindrome cerebellare e i segni piramidali. La demenza si manifesta nel corso della malattia, la mioclonia è modesta. I quadri EEG non sono mai periodici e la proteina 14-3-3 è evidenziabile solo nel 50% dei casi. Tutti i pazienti oggi noti presentano un genotipo omozigote metionina/metionina nel codone 129. La diagnosi viene sospettata in base all'aumento del segnale nel nucleo pulvinar talamico, alla risonanza magnetica e all'identificazione della PrP anomala sui campioni biotipici tonsillari. La diagnosi si fonda sulle anomalie specifiche per la CJD, in particolare, presenza di placche circondate da vacuoli e modificazioni spongiformi ("placche floride") sulle biopsie cerebrali. Non esiste attualmente un trattamento diretto contro i meccanismi patogenetici della malattia. *Autore: Dott. J.P. Brandel (agosto 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Creutzfeldt-Jakob

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Dr. NACMIAS Benedetta, Pr. SORBI Sandro

Diagnosi molecolare del morbo di Creutzfeldt-Jakob

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. BOSCO Paolo

Diagnosi molecolare della malattia di Creutzfeldt-Jakob (gene PRNP)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

AFIFF - Associazione Familiari Insonnia Familiare Fatale - Malattie da Prioni

Malattia di Crohn

ORPHA206

MIM: 266600

La malattia di Crohn è una delle due malattie infiammatorie croniche dell'intestino; l'altra è la rettocolite emorragica. Consiste in una infiammazione profonda della parete intestinale, localizzata principalmente nell'ileo terminale e nel colon destro,

ma anche nel resto dell'intestino tenue, nel colon, nel retto e nella regione ano-perineale. Si manifesta con dissenteria, dolori addominali, perdita di peso, che si associano a sintomi non digestivi, come febbre, lesioni aftose, artralgie, eritema nodoso. La causa è ancora sconosciuta. Le lesioni infiammatorie sono secondarie alla iperattivazione del sistema immunitario intestinale, che è dovuta all'azione di fattori ambientali sconosciuti, che agiscono su una suscettibilità geneticamente determinata. La sua incidenza è più bassa nei Paesi meridionali (1/100.000 abitanti), rispetto a quelli del Nord (5/10.000 abitanti), analogamente alla prevalenza (da 25 a 150/100.000). I farmaci più utilizzati sono i salicilati, i corticoidi e gli immunomodulatori. Il ricorso alla chirurgia è frequente per trattare le stenosi intestinali, gli ascessi, le fistole e le lesioni ano-perineali. Un'assistenza di tipo nutrizionale, sotto forma di nutrizione enterale o parenterale, può essere necessaria per alcuni malati con segni di denutrizione. *Autore: Prof. A. Cortot (giugno 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Crohn (geni NOD2/CARD15)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale
Federazione AMICI Italia - Associazione Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino

Malattia di Crouzon

ORPHA207

MIM: 123500

La malattia di Crouzon è caratterizzata da craniosinostosi e ipoplasia facciale. La prevalenza stimata nella popolazione europea è di 1/50.000. La craniosinostosi è variabile, ma in generale coinvolge molte suture. La dismorfologia facciale è caratterizzata da ipertelorismo, esoftalmo, ipoplasia mascellare e prognatismo mandibolare. La sinostosi è evolutiva e non presenta segni evidenti alla nascita, si manifesta di solito intorno ai 2 anni e peggiora progressivamente. Tuttavia sono stati riportati casi di forme congenite e precoci di ipoplasia pronunciata della mascella superiore associata a difficoltà respiratorie e di esoftalmia grave con occlusione delle palpebre. Queste forme possono rappresentare un'entità clinica separata. L'idrocefalia e il coinvolgimento delle tonsille cerebellari sono molto frequenti nella malattia di Crouzon e possono causare problemi terapeutici. La trasmissione è autosomica dominante e nel 60% dei pazienti esaminati sono state identificate mutazioni nel gene che codifica il recettore del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR2). È stata descritta una variante della malattia di Crouzon associata ad acanthosis nigricans (un'alterazione della pelle caratterizzata da anomalie della pigmentazione) e causata da una mutazione specifica (da ala391 a glu) nella transmembrana di un'altra proteina della stessa famiglia, FGFR3 (sindrome di Crouzon-acanthosis nigricans). Due terzi dei pazienti affetti dalla malattia di Crouzon presentano ipertensione intracranica, che può portare a cecità. Al momento della diagnosi bisogna prendere in considerazione la terapia adatta per prevenire complicanze oftalmologiche e cerebrali. L'intervento chirurgico, da adattare a ogni singolo caso, deve tener conto della sinostosi craniofacciale e dell'ipertelorismo. *Autori: Dott. E. Lajeunie e Dott. D. Renier (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Crouzon (gene FGFR2)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della malattia di Crouzon (gene FGFR2)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare della malattia di Crouzon

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare delle craniosinostosi (sindrome di Apert, Crouzon e Pfeiffer) (geni FGFR1, FGFR2, FGFR3)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare delle craniosinostosi (geni FGFR3 e FGFR2)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare delle craniosinostosi

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi molecolare della malattia di Crouzon (gene FGFR2)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Associazioni

Fedra ONLUS

Malattia di Danon

Vedere: Glicogenosi da deficit di LAMP2

Malattia di Darier

ORPHA218

MIM: 124200

La malattia di Darier (MD) è una malattia della cheratinizzazione caratterizzata dalla formazione di papule cheratosiche nelle aree seborroiche e da anomalie caratteristiche delle unghie. La prevalenza è stimata in circa 1/50.000. L'esordio della malattia di solito si verifica verso la pubertà. I pazienti presentano papule cheratosiche grasse e colorate (giallo-marroncine o gialle), che possono essere isolate o raggruppate a formare delle placche. Le lesioni cutanee spesso si infettano diventando maleodoranti, mettendo il paziente in una situazione di forte disagio. Possono aggravarsi con l'esposizione alla luce del sole o ai raggi UVB artificiali, con il calore, la sudorazione, la frizione e le infezioni. I siti più interessati sono le aree seborroiche del tronco e del viso: la parte superiore del torace, la schiena, le parti laterali del collo, la fronte, le orecchie e il cuoio capelluto. Sono spesso interessate anche le regioni flessorie (inguine, ascelle, regione anogenitale). Le mani e i piedi possono presentare papule discrete sulle superfici dorsali. L'esame attento del palmo delle mani e della pianta dei piedi rivela sovente piccole depressioni o cheratosi punteggiate che sono altamente evocative o addirittura specifiche della MD. Queste lesioni consistono nell'associazione tra striature longitudinali bianche e rosse e l'ipercheratosi sottoungueale. Il palato duro, la mucosa orale, l'esofago, la vagina e il retto possono essere interessati da papule piccole e biancastre, spesso densamente raggruppate (leucoplachia). Le anomalie delle unghie sono costanti e altamente suggestive. Le unghie sono fragili e hanno una forma anomala a V. I pazienti hanno una forte suscettibilità all'herpes simplex e alle infezioni piogeniche. La gravità della malattia è estremamente variabile, anche all'interno della stessa famiglia. La MD è dovuta alle mutazioni del gene ATP2A2 (12q23-q24.1), che codifica per la pompa Ca^{2+} del reticolo endoplasmatico. La trasmissione è autosomica dominante. La diagnosi si basa sull'esame istologico delle biopsie delle lesioni cutanee che rivelano ipercheratosi, discheratosi focale e acantolisi soprabasale. Le diagnosi differenziali si pongono con la malattia di Hailey-Hailey, il pemfigo e il discheratoma verrucoso (si vedano questi termini) e con la dermatosi acantolitica transitoria. Si deve consigliare la consulenza genetica, anche se nella maggior parte dei casi la diagnosi prenatale non è attendibile. La presa in carico è sintomatica. I pazienti devono evitare il sole e il calore. Gli emollienti contenenti urea o acido lattico portano dei benefici alle lesioni minori. L'applicazione topica della tretinoina o dell'isotretinoina è efficace

nei confronti dell'ipercheratosi, anche se il rischio di irritazioni limita il loro impiego. Gli steroidi topici possono ridurre l'irritazione, anche se non sono efficaci se utilizzati da soli. I retinoidi come il tazarotene sono tollerati maggiormente. In caso di malattia grave, l'acitretina (un retinoide orale) è il trattamento più efficace, anche se è necessario monitorarne i possibili effetti collaterali. Sono stati osservati sintomi neuropsicologici e la depressione. Potrebbe rendersi necessario un sostegno psicologico specifico. La MD ha un decorso cronico e ricorrente. *Autore: Prof. Hovnanian (aprile 2009)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della malattia di Darier (gene ATP2A2)**

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare della malattia di Darier (gene ATP2A2)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Malattia di Darier-Gottron

Vedere: Eritrocheratoderma simmetrica progressiva

Malattia di Darier-White

Vedere: Malattia di Darier

Malattia di Davies

Vedere: Fibrosi endomiocardica tropicale

Malattia di Degos

Vedere: Papulosi atrofizzante maligna

Malattia di Dercum

Vedere: Adiposi dolorosa

Malattia di Devic

ORPHA71211

La malattia di Devic (neuromielite ottica; NMO) e le alterazioni comprese nello spettro della NMO sono malattie infiammatorie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, caratterizzate da neurite ottica monolaterale e bilaterale (NO) e da mielite acuta. Si tratta di una malattia diffusa con una prevalenza di 1-2/100.000. La NMO è caratterizzata da episodi di cecità acuta, anche grave, paraparesi e quadriparesi, associate a disturbi sensoriali e alterazioni degli sfinteri. Nella maggior parte dei casi si verificano recidive (dopo mesi o anni, seguite da una ripresa parziale), che si associano a episodi ricorrenti di NO e di mielite. Le recidive sono più comuni nelle femmine, che sono affette in circa il 90% dei casi (caratteristicamente nella tarda media età). Più raramente il decorso della malattia è monofasico e presenta episodi quasi simultanei di NO e di mielite. Questa forma può insorgere nelle persone giovani, senza distinzione di sesso. I disturbi neurologici sono rari e comprendono il vomito incoercibile e la nausea, che sono secondari all'infiammazione midollare; i disturbi endocrini e del sonno, dovuti a interessamento dell'ipotalamo; gli attacchi di edema cerebrale, che esitano in uno stato confusionale e nel coma. La malattia si associa spesso anche a altri disturbi del sistema immunitario, come il lupus eritematoso sistemico (LES), la sindrome di Sjögren e la miastenia grave (si vedano questi termini). L'eziologia non è nota, ma si ritiene che la NMO sia una malattia autoimmune associata a autoanticorpi rivolti contro l'aquaporina-4. La diagnosi è soprattutto clinica, ma la presenza alla risonanza magnetica di lesioni del midollo spinale che, durante un attacco acuto di mielite, si estendono fino a 3-4 segmenti vertebrali, consente di differenziare la NMO dalla sclerosi multipla (SM), così come la negatività

della RMN dell'encefalo negli stadi iniziali della malattia. La specificità degli anticorpi contro l'aquaporina-4 conferma la diagnosi di NMO quando la diagnosi clinica non sia di per sé sufficiente, come ad esempio nei casi in cui si verifichi un primo evento di mielite trasversa o una lesione cerebrale atipica (questi casi non vengono attribuiti ad alterazioni dello spettro NMO). La sclerosi multipla otticospinale Asiatica è la forma recidivante della SM descritta in Giappone, che colpisce selettivamente il nervo ottico e il midollo spinale. La diagnosi della forma asiatica non prevede la presenza di lesioni midollari estese durante gli attacchi acuti di mielite. Non tutti i casi descritti con questa diagnosi o che presentano autoanticorpi anti aquaporina-4 sono affetti da NMO; infatti alcuni di questi sono affetti da SM tipica. La diagnosi differenziale si pone con la SM, la mielite associata alle malattie idiopatiche, virali, paraneoplastiche e del tessuto connettivo (ad esempio LES), le neuropatie ottiche associate a ischemie e connettivopatie. In caso di attacchi acuti devono essere somministrate forti dosi di corticosteroidi endovenosi; in alternativa, si può ricorrere alla plasmateresi. Le terapie di mantenimento a lungo termine si basano sugli immunosoppressori (azatioprina o mofetil micofenolato), in combinazione con i corticosteroidi, oppure sul rituximab. La prognosi è variabile: dopo gli attacchi può verificarsi una ripresa spontanea, ma di regola persistono i deficit neurologici, che spesso sono gravi. Se la malattia non viene identificata o non viene trattata, nel 30% dei casi i soggetti muoiono entro i 5 anni dall'esordio della malattia, per insufficienza respiratoria secondaria ai forti attacchi di mielite. Una percentuale elevata dei pazienti perde completamente la vista in uno o in entrambi gli occhi o va incontro a paraparesi permanente. Non sono noti gli effetti prodotti dalla terapia tempestiva a base di agenti attivi a lungo termine, ma si è visto che gli attacchi si riducono del 50% con una terapia immunosoppressiva efficace. *Autori: Dott. B. Weinschenker e Dott. D. Wingerchuk (febbraio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Duhring-Brocq

Vedere: Dermatite erpetiforme

Malattia di Eales

ORPHA40923

La malattia di Eales è una vasculopatia retinica, descritta per la prima volta nel 1880 da H. Eales, che si manifesta soprattutto nei maschi tra i 20 e 30 anni ed è più frequente nel subcontinente indiano. Le cause non sono chiare, ma c'è evidenza di un'eziologia multifattoriale, che comprende fenomeni autoimmuni, stress ossidativo, il genoma del micobatterio della tubercolosi e forse una coagulopatia. Inizialmente, i pazienti presentano uno stadio infiammatorio con periflebite retinica, che interessa soprattutto la retina periferica; in seguito, uno stadio ischemico, con sclerosi delle vene retiniche; infine, uno stadio proliferativo, caratterizzato da neovascolarizzazione, emorragia e distacco della retina. È raro l'interessamento maculare e coroideo. Le lesioni sono di solito bilaterali. La malattia di Eales è spesso asintomatica nello stadio iniziale, in seguito i sintomi variano dalla visione confusa alla diminuzione, grave e indolore, della vista. La diagnosi differenziale si pone con altre condizioni, come la sarcoidosi, l'occlusione di un ramo della vena retinica e altre retinopatie proliferative. L'angiofluorografia del fondo dell'occhio è il test diagnostico più importante, ma è anche indicata l'ultrasonografia, in presenza di distacco di retina o di emorragia del vitreo. Pochi ricercatori consigliano i test della coagulazione. Il decorso clinico è abbastanza variabile, può essere regressivo o progressivo fino allo stadio proliferativo, con complicazioni ricorrenti che comportano sequele. Tuttavia la cecità non è frequente: in uno studio su 800 pazienti (1.214 occhi), solo lo 0,33% presentava una vista inferiore a 20/200. Il trattamento, nello stadio della perivasculite, si basa su corticosteroidi (sistemici o peroculari) e/o immunosoppressori (azatioprina, ciclosporina). Anche se consigliata da alcuni

autori, la terapia anti-tubercolare è controversa. La fotocoagulazione è il trattamento di elezione nello stadio proliferativo. La chirurgia vitreoretinica è necessaria in caso di emorragia vitrea, persistente da oltre 3 mesi o in presenza di aderenze che causano trazione retinica. *Autore: Dott. P. Bartolucci (aprile 2003)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
KÓROS - Associazione per Promuovere la Ricerca e la Prevenzione delle Malattie Oculari Infantili - ONLUS

Malattia di Elejalde

ORPHA33445

MIM: 256710

La sindrome di Elejalde (SE) è caratterizzata da capelli di colore argento-piombo, una cute bronzina nelle aree esposte al sole e un grave deterioramento neurologico. Questa malattia è stata descritta per la prima volta nel 1979 in tre famiglie consanguinee. Sono stati descritti finora circa 20 pazienti. È congenita o si sviluppa durante l'infanzia (convulsioni, grave ipotonia, deficit cognitivo). Il sistema immunitario non è deteriorato ed è stato descritto un ampio spettro di anomalie oculari. I capelli dei pazienti con SE mostrano, al microscopio, addensamenti irregolari di melanina e i melanociti cutanei contengono molti melanosomi di forma irregolare, con blocco incompleto del trasferimento ai cheratinociti circostanti. A livello ultrastrutturale, nei fibroblasti, negli istiociti del midollo osseo e nei linfociti si osservano inclusioni anomale. L'eziologia della SE è ancora sconosciuta, ma recenti dati molecolari hanno fatto luce sulla relazione complessa che esiste tra la SE e la sindrome di Griscelli (si veda questo termine). Mutazioni del gene che codifica per la miosina Va (MYOVA) causano la sindrome di Griscelli tipo 1, caratterizzata da sintomi cutanei e neurologici. MYOVA codifica per la miosina Va, una proteina motoria legata all'actina, importante per il trasporto intracellulare degli organelli nel melanocita e nelle cellule neuronali. È molto probabile che la sindrome di Griscelli tipo 1 corrisponda alla SE. Le principali diagnosi differenziali sono la sindrome di Griscelli tipo 2 (dovuta a mutazioni nel gene RAB27A), caratterizzata da sintomi cutanei e immunologici, senza segni neurologici primitivi; la sindrome di Griscelli tipo 3, caratterizzata solo da ipopigmentazione cutanea e dovuta alle mutazioni di MLP; e la sindrome di Chediak-Higashi (si veda questo termine), solo caratterizzata da capelli colore argento e da ipopigmentazione oculocutanea. Possono condurre alla morte le infezioni e/o l'infiltrazione simil-linfomatosa degli organi (le cosiddette "fasi di accelerazione"). È dovuta alle mutazioni del gene LYST. Il trattamento è limitato: i corticosteroidi, gli anticonvulsivanti e gli antipiretici non riescono a evitare la morte prematura da grave disfunzione neurologica. *Autore: Prof. J.M. Naeyaert (aprile 2005)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Malattia di Erdheim

Vedere: Dissezione familiare dell'aorta

Malattia di Erdheim-Chester

ORPHA35687

La malattia di Erdheim-Chester è stata descritta per la prima volta da Chester nel 1930. Si tratta di una forma di istiocitosi non a cellule Langherans, la cui prevalenza è difficile da stimare. Sono stati descritti meno di 100 casi. La fisiopatologia non è ancora nota. L'età d'esordio è tra i 40 e i 60 anni, ma si può manifestare nei pazienti di tutte le età. I segni clinici principali comprendono sintomi generali (febbre, perdita di peso, astenia), dolore osseo, esoftalmo, diabete insipido e danno retroperitoneale. Il dolore osseo interessa soprattutto gli arti inferiori, in particolare le ginocchia e le caviglie. L'esoftalmo è causato da una massa retro-orbitale e di solito è bilaterale e indolore. Il diabete insipido può manifestarsi con alcuni anni di anticipo, rispetto agli altri segni. Sono stati descritti

altri sintomi neurologici, causati da infiltrazione della dura, che si estende fino alla falce cerebrale o al tentorio del cervello. L'infiltrazione retroperitoneale si manifesta spesso con dolore addominale o segni urinari. Sono stati anche descritti fibrosi polmonare, interessamento pleurico/pericardico o cutaneo (simile agli xantom), anche se è stato sottostimato il coinvolgimento cardiovascolare. Il segno radiologico più specifico è l'osteosclerosi corticale bilaterale e simmetrica. Sono coinvolte le regioni metafisarie e diafisarie delle ossa lunghe, ma vi può essere anche un interessamento delle ossa piatte con lesioni litiche. Il quadro istologico della malattia mostra un'infiltrazione xantogranulomatosa, che consiste in istiociti o macrofagi "pieni di lipidi" circondati da fibrosi. Gli istiociti non sono cellule di Langherans e non presentano granuli di Birbeck. La colorazione immunoenzimatica per CD1a è negativa. La mortalità è significativa ed è probabilmente più elevata rispetto a quella dell'istiocitosi di Langherans. Sono stati sperimentati vari trattamenti, che hanno, a volte, migliorato il decorso della malattia e che comprendono terapia cortisonica, chemioterapia, radioterapia; alcuni autori suggeriscono il trattamento con interferone alfa. *Autore: Dott. P. Bartolucci (novembre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Fabry

ORPHA324

MIM: 301500

La malattia di Fabry (MF) è una malattia multisistemica, progressiva, ereditaria del metabolismo glicosfingolipidico. Nella sua forma classica, la malattia colpisce maggiormente i maschi emizigoti, privi di attività dell'enzima alfa-galattosidasi A, ed è caratterizzata da sintomi neurologici (dolore), cutanei (angiocheratoma), renali (proteinuria e insufficienza renale), cardiovascolari (cardiomiopatia e aritmia), cocleovestibolari e cerebrovascolari (ictus). La malattia colpisce tutte le popolazioni e ha una prevalenza che varia da 1 a 5 casi ogni 100.000, ma verosimilmente la prevalenza reale è sottostimata. I sintomi clinici (dolore cronico acuto con parestesia e senso di bruciore e di formicolio) compaiono durante l'infanzia tra i 4 e i 10 anni. Le caratteristiche cliniche più frequenti comprendono la diarrea, la nausea, il vomito, l'ipoidrosi, le lesioni cutanee e le alterazioni della cornea. Con l'avanzare dell'età diventano frequenti le anomalie cardiache (cardiomiopatia ipertrofica, aritmia e alterazioni della frequenza cardiaca) e cerebrovascolari (ictus e attacchi ischemici transitori) e progressivamente anche la funzione renale si deteriora. Le femmine eterozigoti sono spesso sintomatiche, ma la gravità dei sintomi varia da quadri moderati a gravi. In alcuni soggetti, la malattia può avere un'insorgenza "atipica" o tardiva, accompagnata da sintomi prevalentemente cardiaci o renali. È causata da mutazioni del gene GLA (cromosoma Xq22) e la trasmissione è legata all'X. La diagnosi definitiva per i maschi emizigoti si basa sulla dimostrazione del deficit di alfa-galattosidasi A. Negli eterozigoti l'analisi enzimatica spesso non è conclusiva ed è pertanto necessaria l'analisi genetica. Durante l'infanzia, la diagnosi differenziale si pone con altre patologie che causano dolore (ad esempio artrite reumatoide e i dolori collegati alla crescita). Nell'età adulta talora deve essere presa in considerazione la sclerosi multipla (si veda questo termine). La diagnosi prenatale, resa possibile dal dosaggio dell'attività enzimatica e dai test molecolari sui villi coriali o sugli amniociti in coltura, per ragioni etiche, si effettua solo sui feti maschi. Inoltre, la presenza di varianti atipiche complica la consulenza genetica. Recentemente è stata introdotta un'opzione terapeutica specifica (terapia sostitutiva enzimatica che usa l'enzima umano ricombinante alfa-galattosidasi A); tuttavia, la sua efficacia e la sicurezza nel tempo non sono ancora state accertate. La cura tradizionale si basa sull'uso di analgesici per controllare il dolore, sulla nefroprotezione (Ace-inibitori e bloccanti del recettore dell'angiotensina) e sui farmaci antiaritmici, mentre il trapianto renale o la dialisi vengono riservati ai pazienti affetti da insufficienza renale cronica terminale. In entrambi i sessi, l'età e il mancato ricorso alla terapia causano il deterioramento progressivo degli organi vitali

(insufficienza renale cronica terminale e complicanze cardiovascolari o cerebrovascolari con rischio di morte), portando a un significativo peggioramento della qualità della vita e una ridotta sopravvivenza. *Autore: Prof. D.P. Germain (giugno 2009)*.

Laboratori

Screening dell'attività enzimatica su spot di sangue per la malattia di Fabry

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. BRACCO Guglielmo, Dr. PAGLIARDINI Severo

Diagnosi biochimica della malattia di Fabry

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare della malattia di Fabry (gene GLA)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi molecolare della malattia di Fabry

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. SIMI Paolo

Diagnosi biochimica della malattia di Fabry

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Diagnosi molecolare della malattia di Fabry (gene GLA)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi biochimica della malattia di Fabry

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica della malattia di Fabry

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Diagnosi molecolare della malattia di Fabry (gene GLA)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare e biochimica della malattia di Fabry (gene GLA)

Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, FOGGIA

Pr. GESUALDO Loreto, Pr. RANIERI Elena

Diagnosi molecolare della malattia di Fabry (gene GLA)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Associazioni

AIPAF - Associazione Italiana Pazienti Anderson Fabry - ONLUS

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Malattia di Fanconi-Bickel

Vedere: Glicogenosi di Fanconi-Bickel

Malattia di Farber

ORPHA333

MIM: 228000

È una delle più rare malattie lisosomiali. È trasmessa con modalità autosomica recessiva ed è dovuta a deficit dell'attività enzimatica della ceramidasi acida, un'idrolasi lisosomiale che idrolizza la ceramide a sfingosina e acido grasso. Questo deficit è responsabile dell'accumulo intracellulare di ceramide. Clinicamente la malattia si manifesta con diversi quadri e il suo esordio può avvenire nel periodo neonatale o molto più tardivamente; infatti il decesso può sopraggiungere nel primo anno di vita o, in alcuni casi, nell'età adulta. I segni più frequenti comprendono i noduli sottocutanei periarticolari, le contratture (che rendono doloroso l'esame clinico), la voce roca, l'interessamento neurologico e, occasionalmente, l'epatospilomegalia. La diagnosi è confermata dal dosaggio della ceramidasi acida o dallo studio del catabolismo della ceramide nei leucociti ematici o nei fibroblasti cutanei in coltura. La diagnosi prenatale è possibile. Attualmente non esiste una terapia specifica; il trattamento sintomatico si basa sugli antalgici, sulla corticoterapia e sulla chirurgia plastica. *Autore: Dott. T. Levede (maggio 2002)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Farber (gene ASAH1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Malattia di Fazio-Londe

Vedere: Paralisi bulbare progressiva dell'infanzia

Malattia di Fiešinger-Leroy

Vedere: Artrite reattiva

Malattia di Forbe

Vedere: Glicogenosi, tipo 3

Malattia di Gaucher

ORPHA355

La malattia di Gaucher è una patologia da accumulo lisosomiale secondaria al deficit di glucocerebrosidasi (definita anche glucosilceramidasi o glucosidasi beta acida) o, in alcuni casi, al deficit dell'attivatore proteico della saposina C. La malattia è caratterizzata dalla presenza di depositi di glucosilceramidi (o glucocerebrosidi) nelle cellule reticolo-endoteliali del fegato, della milza e del midollo osseo. L'incidenza della malattia nella popolazione generale è circa 1/60.000, ma tra gli ebrei ashkenaziti è più alta (1/1.000). La prevalenza è circa 1/100.000. La sintomatologia clinica è estremamente variabile. Di solito si distinguono tre fenotipi principali. Il tipo 1 è la forma cronica e non neurologica, che rappresenta il 95% dei casi. Si tratta di una malattia eterogenea, caratterizzata dall'associazione tra

organomegalia (milza, fegato), patologia scheletrica (dolore, infarti ossei, osteonecrosi) e citopenia (trombocitopenia, anemia e, raramente, neutropenia). L'attività di alcuni marcatori biologici è aumentata: la chitotriosidasi (un enzima di conversione dell'angiotensina), la ferritina e la fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP). Il tipo 2 è la forma neurologica acuta, caratterizzata da una disfunzione del tronco cerebrale a esordio precoce (durante il primo anno di vita), a rapida evoluzione e con organomegalia. Il tipo 3 è la forma neurologica subacuta ed è caratterizzata da encefalopatia progressiva (apressia oculomotora, epilessia e atassia), associata ai sintomi presenti nella malattia tipo 1, ma a esordio nell'infanzia o nell'adolescenza. L'encefalopatia può essere il primo sintomo oppure può insorgere più tardivamente, nel corso della malattia. È stata osservata anche una forma perinatale letale, caratterizzata dall'assenza o dalla diminuzione dei movimenti fetali o da anasarca. La malattia di Gaucher è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene GBA (1q21). La diagnosi può essere confermata attraverso la misurazione dei livelli della glucocerebrosidasi nei leucociti del sangue. Al momento sono disponibili sul mercato due trattamenti specifici, anche se la terapia sostitutiva enzimatica, che utilizza l'analogo imiglucerasi, resta la terapia di elezione ed è indicata per i pazienti affetti dalla malattia tipo 1 e tipo 3. La terapia basata sulla diminuzione del substrato, che utilizza il miglustat, rappresenta un trattamento di seconda scelta. È importante che i pazienti siano trattati prima della comparsa delle sequele che non rispondono a queste terapie. *Autori: Dott. T. Billette, Dott. J. Stirnemann e Dott. N. Belmatoug (ottobre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della malattia di Gaucher (preparazione di leucociti per dosaggio di attività enzimatica)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

AIG - Associazione Italiana Gaucher

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Malattia di Gaucher, forma cardiovascolare

Vedere: Malattia di Gaucher - oftalmoplegia - calcificazioni cardiovascolari

Malattia di Gaucher, forma fetale

Vedere: Malattia di Gaucher, forma perinatale letale

Malattia di Gaucher, forma perinatale letale

ORPHA85212

MIM: 608013

La malattia di Gaucher è una condizione da deficit dell'enzima lisosomiale glucocerebrosidasi. Ne sono stati identificati tre tipi principali e una forma fetale. La forma fetale è quella più rara (<1%) ed è letale in epoca perinatale. La malattia si manifesta nel feto con anasarca che coinvolge anche la placenta,

epatosplenomegalia, ittiosi, artrogriposi, dismorfismi facciali e trombocitopenia. Il decesso avviene di solito in utero o subito dopo la nascita. La malattia di Gaucher è dovuta a una mutazione del gene GBA (localizzato sul cromosoma 1q21). La diagnosi viene confermata attraverso il rilievo di un deficit di attività della glucocerebrosidasi. La conferma biochimica della diagnosi di questa malattia in epoca perinatale è essenziale ai fini della consulenza genetica e di un'eventuale diagnosi prenatale nelle successive gravidanze. La diagnosi prenatale biochimica è raccomandata alle coppie che hanno già avuto un figlio affetto dalla malattia e può essere effettuata con il dosaggio dell'attività della glucocerebrosidasi sul trofoblasto alla 10-12^a settimana di amenorrea o sugli amniociti verso la 16^a settimana. Non è disponibile nessun trattamento per questa forma grave della malattia di Gaucher. *Autori: Dott. T. Billette, Dott. J. Stirnemann e Dott. Belmatoug (ottobre 2006)*.

Vedere: Malattia di Gaucher

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Malattia di Gaucher - oftalmoplegia - calcificazioni cardiovascolari

ORPHA2072

MIM: 231005

La malattia di Gaucher con oftalmoplegia e calcificazioni cardiovascolari è una variante della malattia di Gaucher da deposito di sfingolipidi (definita anche malattia simil-Gaucher). La sindrome è rara, con meno di 30 casi noti. Il segno clinico principale è la calcificazione progressiva dell'aorta e delle valvole mitrali e/o aortiche. Altri segni comuni sono la lieve splenomegalia, le opacità corneali e l'oftalmoplegia soprannucleare. La malattia è dovuta alle mutazioni omozigoti D409H (1342G©C) del gene GBA (localizzato sul cromosoma 1q21) ed è ereditata come carattere autosomico recessivo. Il gene codifica per una glicoproteina lisosomiale associata alla membrana, la glucosilceramidasi. Il deficit enzimatico che ne consegue provoca un accumulo cellulare di glucosilceramidi (GL1) e di altri glicolipidi. La diagnosi può essere effettuata misurando l'attività della glucocerebrosidasi e viene confermata dall'individuazione della mutazione genica D409H GBA. La diagnosi prenatale è possibile attraverso il riscontro del deficit di glucosilceramidasi negli amniociti o sui villi coriali o attraverso lo screening della mutazione del gene GBA nelle famiglie nelle quali è stato identificato l'allele D409H nei genitori o in un fratello/sorella affetti. I pazienti con malattia simil-Gaucher necessitano di un attento monitoraggio ecocardiografico, in quanto le complicazioni cardiache possono richiedere la sostituzione delle valvole mitrali e aortiche. La terapia con sostituzione enzimatica (ERT), che prevede regolari infusioni intravenose dell'enzima glucosilceramidasi ricombinante e dell'enzima imiglucerasi, ha prodotto risultati molto promettenti nel trattamento della malattia, dopo intervento chirurgico. La prognosi dei pazienti dipende dall'esito dell'intervento chirurgico. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Vedere: Malattia di Gaucher

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Malattia di Gaucher, tipo 1

ORPHA77259

MIM: 230800

La malattia di Gaucher è una patologia da deposito lisosomiale, secondaria al deficit di glucocerebrosidasi. Sono state distinte tre forme principali della malattia e, tra esse, il tipo 1 interessa circa il 95% dei casi. La prevalenza della forma tipo 1 nella popolazione generale è circa 1/100.000. Questa forma è caratterizzata dall'assenza di alterazioni neurologiche specifiche. I sintomi clinici sono molto eterogenei e, a volte, sono state riportate forme asintomatiche. L'età alla diagnosi varia tra 0 e 90 anni, ma la metà dei pazienti è diagnosticato prima dei 10 anni. Il quadro clinico è caratterizzato dall'associazione tra astenia (frequente), ritardo della crescita o pubertà ritardata e splenomegalia (95% dei pazienti), che può essere complicata da infarti splenici, a volte superinfettati. L'epatomegalia si osserva in oltre l'80% dei pazienti. L'evoluzione in fibrosi e, successivamente, in cirrosi è rara. L'ecografia e la risonanza magnetica forniscono dati utili per la valutazione iniziale e il follow-up. La patologia scheletrica è presente nell'80% dei pazienti e può essere invalidante. Le alterazioni ossee comprendono malformazioni, osteopenia (a volte responsabile di fratture patologiche o di compressione vertebrale), infarti ossei e, persino, osteonecrosi asettica. Le radiografie standard possono essere utili a individuare le complicazioni. Inoltre, la scintigrafia ossea con 99mTc permette di riconoscere le lesioni presenti su tutto lo scheletro. La risonanza magnetica identifica le anomalie ossee sintomatiche meno gravi. La densitometria ossea permette di definire il grado di osteopenia nella colonna vertebrale e nel collo del femore. Il coinvolgimento di altri organi è meno comune, anche se sono state osservate alterazioni polmonari (raramente sintomatiche), cardiache e renali. L'ecografia cardiaca viene utilizzata per rilevare l'ipertensione arteriosa polmonare piuttosto che identificare specifiche cardiopatie. Sono presenti anche diverse anomalie biochimiche. La pancitopenia è frequente e si associa a vari gradi di trombocitopenia (a volte grave), anemia e, più raramente, neutropenia. È spesso presente ipergammaglobulinemia policlonale, che a volte è complicata da gammapatia. È stato osservato inoltre un aumento di alcuni marcatori biologici, come la chitotriosidasi (un enzima di conversione dell'angiotensina), la ferritina e la fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP), che si sono rivelati utili per la diagnosi iniziale e il follow-up (con o senza trattamento). La malattia di Gaucher è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene GBA (localizzato sul cromosoma 1q21). La diagnosi può essere confermata dal rilievo di un deficit della attività della glucocerebrosidasi. In rari casi la caratterizzazione molecolare può fornire informazioni prognostiche: i pazienti affetti dalla mutazione N370S non rischiano di sviluppare patologie neurologiche, mentre negli omozigoti per la mutazione D444P il rischio è più elevato. Al momento sono disponibili due trattamenti specifici: la terapia sostitutiva enzimatica è quella di elezione: nel 1997, l'imiglucerasi ha ottenuto dall'Unione Europea l'autorizzazione all'immissione in commercio come farmaco orfano per il trattamento dei pa-

zienti affetti dalla malattia di Gaucher tipo 1. La terapia basata sulla riduzione del substrato può rappresentare una seconda scelta. I bisfosfonati possono essere utili nella prevenzione delle complicanze ossee. *Autori: Dott. J. Stirnemann, Dott. T. Billette e Dott. N. Belmatoug (ottobre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della malattia di Gaucher

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Pr. BERTINI Enrico

Screening dell'attività enzimatica su spot di sangue per la malattia di Gaucher

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO
Dr. BRACCO Guglielmo, Dr. PAGLIARDINI Severo

Diagnosi biochimica della malattia di Gaucher

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi molecolare della malattia di Gaucher

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Pr. MELIS Maria Antonietta

Diagnosi biochimica della malattia di Gaucher tipo 1, 2 e 3

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi molecolare della malattia di Gaucher

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi biochimica e molecolare della malattia di Gaucher (geni GBA e PSAP)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica della malattia di Gaucher

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Diagnosi molecolare della malattia di Gaucher

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE
Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare della malattia di Gaucher (mutazioni più frequenti in GBA con Kit RDB ViennaLab)

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA
Dr. ANGIUS Antonella, Pr. FURBETTA Mario

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

AIG - Associazione Italiana Gaucher

nella prima infanzia (nei primi 3-6 mesi di vita), con la comparsa di una malattia sistemica caratterizzata da epatosplenomegalia e da una sindrome neurologica grave, a esordio precoce. I segni iniziali della malattia sono la paralisi oculomotoria o lo strabismo fisso bilaterale, che si associano a segni bulbari, in particolare, difficoltà alla deglutizione, spasticità progressiva e movimenti distonici. Le convulsioni compaiono successivamente con un'epilessia mioclonica resistente alla terapia con antiepilettici. La malattia di Gaucher è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene GBA (localizzato sul cromosoma 1q21). La diagnosi è confermata dal rilievo di un deficit di attività della glucocerebrosidasi. La diagnosi biochimica prenatale può essere proposta ai genitori che hanno già avuto un figlio affetto dalla forma di tipo 2 e può essere effettuata misurando l'attività dell'enzima sul trofoblasto alla 10-12^a settimana di amenorrea o sugli amniociti attorno alla 16^a settimana. I sintomi neurologici non rispondono al trattamento e quindi non è disponibile una terapia. La prognosi non è buona e molti pazienti muoiono entro i due anni di vita. *Autori: Dott. T. Billette, Dott. J. Stirnemann e Dott. N. Belmatoug (ottobre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della malattia di Gaucher

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Pr. BERTINI Enrico

Screening dell'attività enzimatica su spot di sangue per la malattia di Gaucher

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO
Dr. BRACCO Guglielmo, Dr. PAGLIARDINI Severo

Diagnosi biochimica della malattia di Gaucher

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi molecolare della malattia di Gaucher

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Pr. MELIS Maria Antonietta

Diagnosi biochimica della malattia di Gaucher tipo 1, 2 e 3

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi molecolare della malattia di Gaucher

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi biochimica e molecolare della malattia di Gaucher (geni GBA e PSAP)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica della malattia di Gaucher

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Diagnosi molecolare della malattia di Gaucher

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE
Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare della malattia di Gaucher (mutazioni più frequenti in GBA con Kit RDB ViennaLab)

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA
Dr. ANGIUS Antonella, Pr. FURBETTA Mario

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

Malattia di Gaucher, tipo 2

ORPHA7260

MIM: 230900

La malattia di Gaucher è una patologia da deposito lisosomiale, secondaria al deficit di glucocerebrosidasi. Sono state distinte tre forme principali. La malattia di Gaucher tipo 2 è una rara forma neurologica (1% dei casi). L'esordio di solito avviene

AIMSME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS
 AIG - Associazione Italiana Gaucher

Malattia di Gaucher, tipo 3

ORPHA77261

MIM: 231000

La malattia di Gaucher è una patologia da deposito lisosomiale secondaria al deficit di glucocerebrosidasi. Sono state distinte tre forme principali. La malattia di Gaucher tipo 3 (nota anche come forma neurologica giovanile o subacuta) è rara (5% dei pazienti) ed è caratterizzata da una malattia neurologica ad evoluzione progressiva ed esordio più precoce, rispetto alla forma di tipo 2. Come nella malattia di Gaucher tipo 1, i sintomi clinici sono molto eterogenei. In alcuni pazienti la malattia sistemica è meno grave e il solo sintomo neurologico è l'oftalmoplegia. Tuttavia, nei casi più gravi possono essere presenti diversi segni neurologici (oftalmoplegia orizzontale sopranucleare, epilessia mioclonica progressiva, atassia cerebellare, spasticità e demenza). La malattia di Gaucher tipo 3, analogamente a quella tipo 1, si associa ai segni clinici e biologici di una malattia sistemica, compresi, spesso, l'astenia, il ritardo della crescita o la pubertà ritardata, la splenomegalia e l'epatomegalia. Possono essere presenti anche anomalie scheletriche, comprese le malformazioni, l'osteopenia (a volte causa di fratture patologiche o di compressione vertebrale), infarti ossei e, addirittura, osteonecrosi asettica. Le radiografie standard sono utili per individuare le complicanze. La risonanza magnetica viene utilizzata per identificare le anomalie scheletriche minori sintomatiche. La densitometria ossea permette di determinare il livello di osteopenia nella colonna vertebrale e nel collo del femore. Il coinvolgimento degli altri organi è meno comune, anche se sono state riportate anomalie polmonari (raramente sintomatiche), renali e cardiache. L'ecografia cardiaca è utile per rilevare l'ipertensione arteriosa polmonare, piuttosto che per identificare specifiche cardiopatie. La pancitopenia è frequente e si associa a diversi gradi di trombocitopenia (a volte grave), anemia e, più raramente, neutropenia. L'ipergammaglobulinemia policlonale si accompagna, a volte, a gammopatia monoclonale. È stato osservato un aumento di alcuni marcatori biologici - come la chitotriosidasi (un enzima di conversione dell'angiotensina), la ferritina e la fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP) - utili nella diagnosi iniziale e nel follow-up (con o senza trattamento). La malattia di Gaucher è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene GBA (localizzato sul cromosoma 1q21). La diagnosi viene confermata dalla presenza di un deficit di attività della glucocerebrosidasi. La diagnosi biochimica prenatale può essere proposta ai genitori che hanno già avuto un figlio affetto dalla forma di tipo 3 e può essere effettuata misurando l'attività enzimatica sul trofoblasto alla 10-12^a settimana di amenorrea o sugli amniociti alla 16^a settimana. Nel 1997, la terapia sostitutiva enzimatica con l'analogo imiglucerasi ha ottenuto dall'Unione Europea l'autorizzazione alla immissione in commercio come farmaco orfano per il trattamento dei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher tipo 3 che presentano dal punto di vista clinico manifestazioni non neurologiche della malattia. La terapia sembra rallentare l'evoluzione dei sintomi neurologici ed è efficace contro la sintomatologia sistemica. In assenza di terapia, l'evoluzione clinica porta alla morte entro pochi anni. *Autori: Dott. T. Billette, Dott. J. Stirnemann e Dott. N. Belmatoug (ottobre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della malattia di Gaucher
 IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Pr. BERTINI Enrico

Screening dell'attività enzimatica su spot di sangue per la malattia di Gaucher

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO
 Dr. BRACCO Guglielmo, Dr. PAGLIARDINI Severo

Diagnosi biochimica della malattia di Gaucher

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Lilianna, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi molecolare della malattia di Gaucher

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Pr. MELIS Maria Antonietta

Diagnosi biochimica della malattia di Gaucher tipo 1, 2 e 3

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
 Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi molecolare della malattia di Gaucher

Laboratorio Genoma, ROMA
 Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi biochimica e molecolare della malattia di Gaucher (geni GBA e PSAP)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
 Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica della malattia di Gaucher

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
 Dr. RIMOLDI Marco

Diagnosi molecolare della malattia di Gaucher

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE
 Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare della malattia di Gaucher (mutazioni più frequenti in GBA con Kit RDB ViennaLab)

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA
 Dr. ANGIUS Antonella, Pr. FURBETTA Mario

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AIMSME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

AIG - Associazione Italiana Gaucher

Malattia di Gaucher, tipo 3C

Vedere: Malattia di Gaucher - oftalmoplegia - calcificazioni cardiovascolari

Malattia di Gaucher, tipo cerebrale, giovanile e dell'adulto

Vedere: Malattia di Gaucher, tipo 3

Malattia di Gaucher, tipo cerebrale infantile

Vedere: Malattia di Gaucher, tipo 2

Malattia di Gaucher, tipo non cerebrale giovanile

Vedere: Malattia di Gaucher, tipo 1

Malattia di Gilles de la Tourette

Vedere: Sindrome di Tourette

Malattia di Gorham-Stout

Vedere: Angiomatosi cistica diffusa delle ossa

Malattia di Gräsbeck-Imlerslund

Vedere: Sindrome di Imlerslund-Gräsbeck

Malattia di Günther

Vedere: Porfiriya eritropoietica congenita

Malattia di Hagberg-Santavuori

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale infantile

Malattia di Hailey-Hailey

Vedere: Pemfigo benigno cronico familiare

Malattia di Hallervorden-Spatz

Vedere: Neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro

Malattia di Hamburger

Vedere: Sindrome emolitico-uremica tipica

Malattia di Hartnup

Vedere: Sindrome di Hartnup

Malattia di Hers

Vedere: Glicogenosi da deficit di fosforilasi epatica

Malattia di Hinson-Pepsy

Vedere: Aspergilloso broncopolmonare allergica

Malattia di Hirschsprung

ORPHA388

MIM: 142623

La malattia di Hirschsprung è una delle più comuni malformazioni intestinali (1/5.000). È dovuta a un'anomalia dello sviluppo del sistema nervoso enterico. È caratterizzata dall'assenza delle cellule gangliari, responsabili dell'innervazione intrinseca delle fibre muscolari nella parte terminale dell'intestino. Questo difetto è responsabile dell'occlusione o di una grave costipazione nella regione più bassa dell'intestino. Il trattamento è chirurgico e consiste nella resezione del segmento agangliare. La maggior parte dei casi è sporadica, ma i fattori genetici hanno un ruolo importante. Sono stati identificati finora diversi geni di suscettibilità (RET, GDNF, EDNRB, EDN3, SOX10). *Autore: Dott. S. Aymé (settembre 2002)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Hirschsprung (gene RET)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. CECCHERINI Isabella, Pr. RAVAZZOLO Roberto

Diagnosi molecolare della malattia di Hirschsprung

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Malattia di Hirschsprung - polidattilia - sordità

ORPHA2155

MIM: 235740

La malattia di Hirschsprung con polidattilia e sordità è un'associazione di difetti molto rara, descritta in una coppia di

fratelli nati da genitori consanguinei. I neonati presentavano anche agenesia renale monolaterale e ipertelorismo. La morte durante l'infanzia è dovuta all'agangliosiosi dell'intestino. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. È stata osservata ripetutamente la malattia di Hirschsprung in associazione ad anomalie degli arti, in particolare la polidattilia, e in questi casi spesso erano presenti anche difetti del setto cardiaco. L'associazione tra sordità e malattia di Hirschsprung è frequente, sia in forma isolata che in combinazione con sindromi note, come la sindrome di Waardenburg. È difficile stabilire se la malattia di Hirschsprung con polidattilia e sordità sia un'unica associazione, o una variante di un'associazione sindromica ben definita che coinvolge organi diversi (cuore, mani, rene, colon e orecchio interno) a eredità autosomica recessiva. *Autore: Dott. J. Albuissou (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Hirschsprung - ritardo mentale

Vedere: Sindrome di Mowat-Wilson

Malattia di Hodgkin classica

Vedere: Linfoma di Hodgkin classico

Malattia di Horton

Vedere: Arterite a cellule giganti

Malattia di Hunter

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 2

Malattia di Huntington

ORPHA399

MIM: 143100

La malattia di Huntington (MH) è una malattia neurodegenerativa del sistema nervoso centrale che interessa in particolare i gangli basali (nucleo caudato e putamen). La prevalenza media nella popolazione generale è 1/16.000. Colpisce indistintamente uomini e donne e, in genere, si manifesta negli adulti a età variabile. Meno del 10% delle forme, dette giovanili, esordisce prima dei 20 anni. L'inizio è spesso insidioso o con disturbi motori (sindrome coreica), o con disturbi del carattere oppure del comportamento, se non addirittura psichiatrici (sindrome depressiva). Parallelamente all'evoluzione progressiva dei disturbi motori che provocano cadute, e ai disturbi delle articolazioni e della deglutizione, insorge la demenza. La MH è trasmessa come carattere autosomico dominante, con penetranza crescente con l'età. Possono presentarsi raramente neomutazioni. La mutazione consiste in un'espansione di un trinucleotide ripetuto nel gene IT15 (4p16.3). In casi molto rari, le mutazioni di HDL-2 (malattia Huntington-simile 2), SCA17 (atassia spinocerebellare 17) o DRPLA (atrofia dentato-rubro-pallidoluisiana) possono evocare un quadro clinico evocativo della malattia di Huntington. È stato recentemente osservato nei pazienti affetti dalla malattia di Huntington allo stadio precoce una diminuzione dei livelli degli aminoacidi a catena ramificata (AACR). I livelli bassi di AACR indicano un deficit energetico, con conseguenze che non si limitano solo al sistema nervoso centrale. La diagnosi si basa sull'imaging cerebrale, che spesso mostra un'atrofia della testa del nucleo caudato, e sull'analisi genetica. La diagnosi presintomatica deve essere effettuata solo quando sia disponibile un approccio multidisciplinare per i pazienti adulti a rischio della propria salute che vogliono venire a conoscenza di un'eventuale mutazione. La diagnosi prenatale può essere effettuata per prevenire la nascita di un soggetto affetto. Il trattamento è sintomatico (neurolettici per le anomalie del movimento, eventuali farmaci psicotropici, fisioterapia).

L'associazione tra deficit motori e cognitivi nei pazienti, spesso giovani adulti, rende la malattia difficilmente gestibile con l'assistenza domiciliare ma anche istituzionale. La MH ha un'evoluzione lenta e comporta la perdita dell'autonomia. Si stanno attualmente valutando trattamenti che si avvalgono dell'impianto di cellule geneticamente modificate o embrionali. I livelli degli aminoacidi a catena ramificata possono costituire un biomarcatore della malattia, che può essere utile per le sperimentazioni cliniche. Inoltre, la correzione del deficit energetico potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica. *Autore: Prof. A. Brice (ottobre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington (gene HTT)

CNR, MANGONE (CS)
Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington

Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI
Dr. GENTILE Vittorio

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington

IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)
Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington (gene HTT)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Dr. NACMIAS Benedetta, Pr. SORBI Sandro

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington

Università degli Studi di Pisa, PISA
Pr. SICILIANO Gabriele

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington

Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", NAPOLI
Pr. COCOZZA Sergio

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington (gene HTT)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington (gene IT15)

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE
Pr. DAMANTE Giuseppe, Dr. LONIGRO Renata

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington e della malattia Huntington-simile tipo 1 e tipo 2

(geni IT15, PRNP, JPH3)
CNR, FRASCATI (RM)

Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington tipo 1 e tipo 2

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington (gene IT15)

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, GENOVA
Dr. BELLONE Emilia, Pr. MANDICH Paola

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA

Pr. BARLATI Sergio, Dr. MARCHINA Eleonora

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington (gene HD1)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. GELLERA Cinzia, Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington (gene HTT)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington (geni HD, IT15)

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington (gene HD)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BRUTTINI Mirella, Dr. MELONI Ilaria, Pr. RENIERI Alessandra

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington (gene HTT)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

AICH Napoli - Associazione Italiana Corea di Huntington Napoli - ONLUS

AICH Roma - Associazione Italiana Corea di Huntington Roma

AICH Milano - Associazione Italiana Corea di Huntington Milano

AICH Neuromed - Associazione Italiana Corea di Huntington

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Malattia di Jansky-Bielschowsky

Vedere: Ceroidolipopofuscinosi neuronale della tarda infanzia

Malattia di Kahler

Vedere: Mieloma multiplo

Malattia di Kawasaki

ORPHA2331

MIM: 611775

La malattia di Kawasaki (KD) è una vasculite sistemica febbrile, complicata da aneurismi periferici e coronarici nel 20-35% dei pazienti non trattati. È la causa più comune di cardiopatia acquisita nei bambini dei Paesi sviluppati e può essere causa di cardiopatia ischemica nell'età adulta. Sebbene la KD sia stata descritta in tutto il mondo, è più frequente nelle popolazioni asiatiche, in particolare in quella giapponese. L'incidenza annuale per 100.000 bambini sotto i 5 anni di età è 8,1 in Gran Bretagna, 17,1 negli Stati Uniti e 112 in Giappone. Il quadro clinico principale comprende la febbre, con alterazioni degli arti, eruzione cutanea polimorfa, iniezione congiuntivale, anomalie delle labbra e del cavo orale e linfadenopatia cervicale. La patogenesi della malattia non è ancora nota e sono state proposte diverse teorie, compresa l'infezione di un microorganismo che secerne tossine e l'effetto di un superantigene. Nonostante i numerosi sforzi, non è disponibile un test diagnostico e la diagnosi si basa sui criteri clinici, dopo avere escluso le altre malattie che presentano febbre elevata persistente. È importante la diagnosi tempestiva, in quanto la somministrazione precoce di immunoglobuline e di aspirina per via endovenosa riduce la frequenza delle anomalie coronariche a meno del 5%. *Autori: Prof. R. Cimaz, Dott. J.C. Lega (dicembre 2007)*.

Associazioni

ARMN - Associazione per le Malattie Reumatiche Infantili

ABARTU - Associazione Bambini e Adolescenti Reumatici - Toscana e Umbria

AMICIDILAPO - Gli Amici di Lapo

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Malattia di Kennedy

ORPHA481

MIM: 313200

La malattia di Kennedy è una patologia neuromuscolare progressiva, nella quale la degenerazione dei motoneuroni inferiori produce debolezza dei muscoli prossimali, atrofia muscolare e fascicolazioni. Si manifesta solo nei maschi. La prevalenza nella popolazione europea è 2,8/100.000. I pazienti presentano spesso ginecomastia, atrofia testicolare e ridotta fertilità da insensibilità agli androgeni. La diagnosi si basa sul riscontro di un'espansione di una triplicazione nucleotidica CAG (più di 38 ripetizioni CAG) nel gene del recettore degli androgeni sul cromosoma X. La malattia di Kennedy viene ereditata come carattere recessivo legato al cromosoma X. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Kennedy (gene AR)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi molecolare della malattia di Kennedy

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO

Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare della malattia di Kennedy

IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)

Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinobulbare

Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", NAPOLI

Pr. COCOZZA Sergio

Diagnosi molecolare della malattia di Kennedy

Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", NAPOLI

Pr. COCOZZA Sergio

Diagnosi molecolare della malattia di Kennedy (gene AR)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

(geni SMN1 e SMN2)

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Pr. DAMANTE Giuseppe, Dr. LONIGRO Renata

Diagnosi molecolare della malattia di Kennedy

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare dell'atrofia spinobulbare (gene AR)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della malattia di Kennedy

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. BRAHE Christina, Pr. NERI Giovanni, Dr. TIZIANO Francesco Danilo

Diagnosi molecolare della malattia di Kennedy (gene AR)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale

(gene SMN1)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. GELLERA Cinzia, Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolare della malattia di Kennedy (gene AR)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. GELLERA Cinzia

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale tipo Kennedy

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi molecolare dell'atrofia muscolare spinale e bulbare / malattia di Kennedy (gene AR)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare della malattia di Kennedy (gene AR)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

ASAMSI - Associazione Studio Atrofie Muscolari Spinali Infantili - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Malattia di Kikuchi

Vedere: Malattia di Kikuchi-Fujimoto

Malattia di Kikuchi-Fujimoto

ORPHA50918

La malattia di Kikuchi-Fujimoto è una condizione benigna che va incontro a guarigione, caratterizzata da linfadenopatia molle della regione cervicale, di solito accompagnata da febbre lieve e sudorazione notturna. Sintomi meno frequenti sono la perdita di peso, la nausea, il vomito, il mal di gola. Si tratta di una malattia estremamente rara presente in tutto il mondo, ma con prevalenza più alta nella popolazione giapponese e in altre popolazioni asiatiche. Le caratteristiche cliniche, istopatologiche e immunostochimiche suggeriscono un'etiologia virale, ipotesi che non è stata ancora confermata. La malattia viene di solito diagnosticata tramite biopsia dei linfonodi colpiti. È molto importante differenziare questa malattia, per evitare che sia confusa con il lupus eritematoso sistemico (LES), con il linfoma maligno o addirittura, anche se raramente, con un adenocarcinoma. La conoscenza della malattia da parte dei clinici e degli anatomopatologi può evitare la mancata diagnosi e quindi una terapia non appropriata. Deve essere presa in considerazione questa malattia quando la biopsia linfonodale evidenzia frammentazione, necrosi e cariocesi, soprattutto nelle persone giovani con linfadenopatia cervicale posteriore. Il trattamento è sintomatico (analgesici-antipiretici, farmaci antinfiammatori non steroidei e, raramente, corticosteroidi). Nell'arco di 1-4 mesi la malattia va incontro a guarigione spontanea. I pazienti con malattia di Kikuchi-Fujimoto dovrebbero essere sorvegliati per diversi anni, per la possibilità che sviluppino il LES. *Autori: Dott. X. Bosch e Dott. A. Guilbert (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Kimura

ORPHA482

La malattia di Kimura, un'affezione rara in Occidente, ma endemica in Asia, si manifesta con noduli sottocutanei isolati o multipli, localizzati soprattutto nella regione cervicale. Si associano spesso adenopatie locali e/o ipertrofia delle ghiandole salivari. Dal punto di vista istologico, le lesioni sono caratterizzate da tessuto linfoide iperplastico, infiltrato infiammatorio ricco in eosinofili e proliferazione delle piccole vene postcapillari. Nel sangue si riscontra ipereosinofilia ed elevati livelli di IgE. La presenza di una sindrome nefrosica deve essere sistematicamente ricercata. L'etiologia di questa malattia infiammatoria cronica non è nota. È stata formulata l'ipotesi di una reazione immune anomala a uno stimolo antigenico non noto. Il trattamento consiste nell'escissione chirurgica della/e lesione/i, mentre nei casi recidivi e in quelli con sintomi renali viene prescritta la terapia cortisonica. La prognosi è favorevole e non sono mai state osservate trasformazioni maligne. L'impiego di farmaci di altre classi, nel trattamento della malattia, ha avuto un discreto successo. *Autori: Dott. C. Larroche e Prof. O. Blétry (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Kok

Vedere: Iperekplexia ereditaria

Malattia di Krabbe

ORPHA487

MIM: 245200

La malattia di Krabbe, o leucodistrofia a cellule globoidi, è una malattia autosomica recessiva, secondaria a un deficit di galattosilceramidasi (o galattocerebrosidasi), enzima lisosomiale che interviene nel catabolismo di un costituente lipidico principale della mielina. In Francia, la frequenza sembra dell'ordine di 1/150.000 nati. La malattia causa demielinizzazione del sistema nervoso centrale e periferico. Nella maggior parte dei casi si sviluppa durante il primo anno di vita e progredisce rapidamente, ma è possibile che si sviluppi più tardivamente nell'infanzia, durante l'adolescenza o nella vita adulta, con un'evoluzione di durata variabile. La forma infantile "classica" rappresenta l'85-90% dei casi. I sintomi iniziali sono irritabilità progressiva, con ipertonìa e iperestesia, e sintomi di neuropatia periferica. Inoltre, sono comuni le crisi ipertoniche con opistotono; possono anche manifestarsi crisi convulsive. Ad uno stadio più avanzato della malattia, compaiono cecità e sordità, alle quali fa seguito uno stato vegetativo e, infine, l'ipotonia. Nelle forme a esordio tardivo, i primi sintomi consistono spesso in disturbi motori (paraparesi spastica o atassia), emiplegia, deterioramento visivo, con o senza neuropatia periferica. La regressione mentale è variabile (generalmente assente nelle forme dell'adulto). È stato identificato il gene della galattosilceramidasi, che mappa sul cromosoma 14q31. Due sono le mutazioni più frequenti (65% degli alleli in Francia). La diagnosi della malattia continua tuttavia a basarsi sul dosaggio dell'attività enzimatica (attività della galattoceramidasi). Sono noti diversi modelli animali naturali (topo, cane, scimmia). Le "cellule globoidi" di origine macrofagica, patognomica dell'affezione, sono prodotte dal galattosilceramide non degradato. La scomparsa precoce degli oligodendrociti sembra dovuta all'accumulo di un metabolita citotossico (galattosililfosfingosina o "psicosina"). *Autore: Prof. M.T. Vanier (aprile 2002)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della malattia di Krabbe

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Pr. BERTINI Enrico

Diagnosi biochimica della malattia di Krabbe

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della malattia di Krabbe

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Dr. BATTISTI Carla, Pr. FEDERICO Antonio, Dr. FORMICHI Patrizia

Diagnosi biochimica della malattia di Krabbe (preparazione di leucociti per dosaggio di attività enzimatica)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare della malattia di Krabbe

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi biochimica e molecolare della malattia di Krabbe (gene GALT)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi molecolare e biochimica della malattia di Krabbe Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. GELLERA Cinzia

Diagnosi molecolare della malattia di Krabbe (gene GALT)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

Biomedicina e Nutrizione
PROGETTO GRAZIA - Associazione Italiana per la Ricerca sulla leucodistrofia di Krabbe
Associazione Europea contro le Leucodistrofie
Comitato Italiano Progetto Mielina
AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite
APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Malattia di Krabbe a esordio nell'età adulta

ORPHA206448

MIM: 245200

Vedere: Malattia di Krabbe

Malattia di Krabbe a esordio precoce

Vedere: Malattia di Krabbe, forma infantile

Malattia di Krabbe a esordio tardivo

Vedere: Malattia di Krabbe, forma tardoinfantile o giovanile

Malattia di Krabbe, forma classica

Vedere: Malattia di Krabbe, forma infantile

Malattia di Krabbe, forma infantile

ORPHA206436

MIM: 245200

Vedere: Malattia di Krabbe

Malattia di Krabbe, forma tardoinfantile o giovanile

ORPHA206443

MIM: 245200

Vedere: Malattia di Krabbe

Malattia di Kufs

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale dell'età adulta

Malattia di Kugelberg-Welander

Vedere: Aтроfia muscolare spinale prossimale, tipo 3

Malattia di Küssmaul-Maier

Vedere: Poliarterite nodosa

Malattia di Lafora

ORPHA501

MIM: 254780

La malattia di Lafora (ML) è una forma relativamente frequente e particolarmente grave di epilessia mioclonica progres-

siva. La prevalenza è variabile: presente a livello mondiale, è più comune negli isolati geografici a elevata frequenza di matrimoni consanguinei. Nei Paesi occidentali, la prevalenza stimata è inferiore a 1/1.000.000. L'esordio si verifica durante l'adolescenza, con crisi generalizzate tonico-cloniche o clono-tonico-cloniche, mioclonie a riposo e durante l'attività, miocloni negativi e crisi occipitali focali associate ad amarusi transitoria. Il decorso è caratterizzato da significativo e rapido deterioramento cognitivo, i cui sintomi primari possono precedere le anomalie motorie, e dal progressivo aumento di intensità delle convulsioni e delle mioclonie. La trasmissione è autosomica recessiva. La ML è geneticamente eterogenea. Nell'80% dei casi sono presenti mutazioni/delezioni del gene EPM2A (prodotto: laforina), localizzato nel 1995 sul cromosoma 6q24. La variante meno comune di EPM2A (prodotto: malina) è localizzata nella regione 6p22. Tuttavia, questi due geni non spiegano tutti i casi di ML. La diagnosi di ML può essere ipotizzata in base ai precedenti familiari, all'età d'esordio, alle modalità caratteristiche di presentazione dei sintomi, al rapido deterioramento della funzione cognitiva e alle significative peculiarità dell'elettroencefalogramma (EEG). La diagnosi può essere facilmente confermata tramite la biopsia cutanea della regione ascellare, che evidenzia la presenza di corpi di Lafora (accumuli di poliglucosani) nelle cellule dei dotti sudoripari. Non sono di solito necessarie altre biopsie, come quella cerebrale. L'analisi molecolare è utile ai fini diagnostici, ma l'eterogeneità genetica non consente di escludere la ML quando non venga individuata una mutazione già nota. La consulenza genetica e la diagnosi prenatale sono teoricamente possibili quando l'anomalia genetica è stata identificata in una persona affetta della famiglia. Il trattamento della ML con farmaci antiepilettici e antimioclonici è esclusivamente sintomatico. Si devono evitare i farmaci che possono aggravare le mioclonie. Il supporto psicologico e sociale è fondamentale. Nelle forme tipiche la morte sopravviene tra i 4 e i 10 anni dopo la comparsa dei primi sintomi. *Autore: Dott. P. Genton (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Lafora (geni EPM2A e EPM2B)

CNR, MANGONE (CS)
Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare dell'epilessia mioclonica progressiva tipo 2 (Lafora) (geni EPM2A, NHLRC)

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Associazioni

AILA - Associazione Italiana Lafora - ONLUS
AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Malattia di Landing

Vedere: Gangliosidosi GM1

Malattia di Legg-Calve-Perthes

ORPHA2380

MIM: 150600

Con il termine malattia di Legg-Calve-Perthes (LCPD) si intende la necrosi avascolare monolaterale o bilaterale (NAV) della testa del femore nei bambini. L'incidenza annuale varia considerevolmente, da 1/250.000 ad Hong Kong, a 1/18.000 nel Regno Unito, a 1/3.500/l'anno nelle isole Far Oer. La LCPD colpisce i bambini tra i 2 e i 12 anni, anche se ha una prevalenza più elevata nei bambini di 5-6 anni, ed è più comune nei maschi. I sintomi iniziali sono di solito l'andatura claudicante, il dolore alle anche, alle cosce e alle ginocchia, e una ridotta mobilità dell'anca. Successivamente, durante la malattia, si può osservare una discrepanza nella lunghezza degli arti inferiori e un'atrofia muscolare nell'area che circonda l'anca. La fase attiva della malattia può durare diversi anni ed è caratterizzata dalla necrotizzazione parziale o totale della testa del femore e dalla sua progressiva deformazione. Questa fase è seguita dalla formazione di nuovo osso (riossificazione) nel-

le epifisi e dalla possibile guarigione. La deformità finale può variare da una configurazione quasi normale dell'articolazione a una deformazione estesa associata all'appiattimento e alla sublussazione grave della testa del femore, all'allargamento del collo del femore e alla deformità/dislipia dell'acetabolo, che a sua volta può causare un'osteoartrite a esordio precoce. L'eziologia della LCPD non è nota. Si ritiene che la deformità potrebbe essere causata da uno o più infarti ossei a livello della testa femorale secondari all'interruzione della vascolarizzazione. Tuttavia, esistono anche altre teorie sulla causa di tale interruzione. Sono state suggerite varie cause: ritardo della maturazione scheletrica, deficit della crescita e crescita spropositata, bassa statura, basso peso alla nascita, deprivazione sociale ed economica, traumi, l'associazione con difetti congeniti. È stato inoltre proposto che i disturbi della cascata della coagulazione possano causare la trombosi e/o l'ipofibrinolisi ed evitare in occlusione venosa trombotica con conseguente NAV della testa del femore nei bambini. Sono state identificate recentemente le mutazioni del gene COL2A1 (12q12-q13.2) in alcuni casi familiari di NAV della testa femorale (si veda questo termine) e di LCPD. La diagnosi si effettua con le radiografie tradizionali in proiezione frontale e laterale. La scintigrafia e l'ecografia possono essere utili in alcuni casi e la risonanza magnetica può differenziare, nei primi stadi della malattia, la LCPD dalle altre patologie delle anche. Le diagnosi differenziali si pongono con la displasia di Meyers, la displasia epifisaria multipla e la displasia spondiloepifisaria (si vedano questi termini). Il principale obiettivo del trattamento è quello di trattenere la testa del femore all'interno dell'acetabolo, usando un apparecchio di abduzione oppure con interventi chirurgici (osteotomia pelvica o femorale). Uno studio ha suggerito che l'osteotomia femorale ha un'efficacia significativamente maggiore rispetto al trattamento che utilizza gli apparecchi (in particolare il tutore ortopedico in abduzione "Scottish Rite"). La prognosi è variabile. Diversi fattori possono avere un valore prognostico, come l'entità della necrosi della testa femorale e la deformità residua. Tanto più la testa del femore è deformata al momento della guarigione, tanto più è elevato il rischio di sviluppare successivamente un'osteoartrite. In alcuni casi è necessaria la sostituzione completa dell'anca nella prima età adulta. La diagnosi precoce di solito comporta un esito migliore. *Autore: Dott. O. Wiig (marzo 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Leigh

Vedere: Sindrome di Leigh

Malattia di Lhermitte-Duclos

ORPHA65285

MIM: 158350

La malattia di Lhermitte-Duclos (LDD) è molto rara: è caratterizzata da un'anomalia di sviluppo e da un allargamento del cervelletto, con aumento secondario della pressione intracranica. La malattia si manifesta di solito nella terza e quarta decade di vita con cefalea, nausea, disfunzione cerebellare, idrocefalo occlusivo, atassia, disturbi della vista e paralisi di altri nervi cranici. Possono essere presenti altre anomalie (megalencefalia, microgiria, idromielia, polidattilia, gigantismo parziale, macroglia). Può coesistere la malattia di Cowden. La diagnosi di LDD viene confermata dalla risonanza magnetica cerebrale (RMN). L'eziologia non è certa; in alcuni pazienti sono state identificate mutazioni germinali nel gene oncosoppressore PTEN. Il trattamento prevede un intervento chirurgico decompressivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Lobstein

Vedere: Osteogenesi imperfetta

Malattia di Lou-Gehrig

Vedere: Sclerosi laterale amiotrofica

Malattia di Lyme

ORPHA91546

La malattia di Lyme (il cui nome deriva dalla città negli Stati Uniti nella quale la malattia è stata per prima identificata) è un'infezione batterica causata dalla *Borrelia burgdorferi*. L'incidenza è variabile e in Europa è stimata in circa 1-70/20.000. I sintomi clinici possono essere suddivisi in tre stadi. L'esordio si verifica dopo 3 giorni/1 mese dalla puntura di una zecca (di solito il paziente è cosciente della puntura) e si estrinseca con un eritema migrante, una lesione cutanea caratteristica che si manifesta successivamente in siti diversi del corpo. Lo stadio successivo è caratterizzato dalla disseminazione al sistema nervoso centrale (che esita in paralisi facciale, encefalite, ecc.), alle articolazioni, alla cute, al cuore e all'occhio. Il terzo stadio (cronico) si manifesta con sintomi articolari, neurologici e cutanei. La malattia si trasmette all'uomo con la puntura delle zecche contaminate (*ixodes*), ma gli ospiti principali sono i roditori, gli uccelli e le lucertole. La diagnosi si basa sul riconoscimento del quadro clinico durante lo stadio iniziale della malattia, sull'individuazione della *Borrelia burgdorferi* con l'analisi colturale, la PCR e il ritrovamento del DNA della *Borrelia burgdorferi*, o sull'identificazione di un aumento dei livelli degli anticorpi nei pazienti al secondo e al terzo stadio della malattia. Il trattamento di elezione consiste nella somministrazione di antibiotici (amoxicillina e cicline); la terapia è tanto più efficace quanto più precocemente si somministrano gli antibiotici. La prevenzione consiste nell'eradicazione delle zecche e nell'adozione di misure protettive contro i morsi delle zecche sulle persone che visitano zone ad alto rischio. *Autori: Dott. M. Cornet e Dott. E. Ferquel (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Machado-Joseph

Vedere: Atassia spinocerebellare, tipo 3

Malattia di Madelung

Vedere: Lipomatosi simmetrica familiare

Malattia di Maffucci

Vedere: Encondromatosi

Malattia di Marchiafava-Micheli

Vedere: Emoglobinuria parossistica notturna

Malattia di McArdle

Vedere: Glicogenosi, tipo 5

Malattia di Menetrier

ORPHA2494

MIM: 137280

La malattia di Menetrier o gastropatia ipertrofica con ipo-proteinemia è una malattia rara dello stomaco, acquisita e precancerosa. È caratterizzata da pliche giganti ipertrofiche, soprattutto a livello del fondo dello stomaco, con un quadro istologico dominato da marcata iperplasia della fovea, atrofia ghiandolare e ispessimento della mucosa. Altri segni sono la perdita delle proteine attraverso l'intestino e l'ipoalbumine-

mia, l'ipersecrezione di muco, l'iposecrezione gastrica acida e la normalità o il lieve aumento dei livelli sierici di gastrina a digiuno. La diagnosi differenziale della sindrome di Menetrier si pone con altre forme di gastropatia ipertrofica, come la sindrome di Zollinger-Ellison, la gastropatia ipertrofica ipersecretriva, la gastrite linfocitaria o la neoplasia infiltrante. L'eziologia è sconosciuta, anche se sono state riscontrate infezioni da *Helicobacter pylori* negli adulti e da citomegalovirus nei bambini. I sintomi comprendono il dolore epigastrico, la nausea, il vomito, l'edema, l'anoressia e la perdita di peso. La risoluzione spontanea è rara. Non è disponibile un trattamento specifico. Sono state sperimentate terapie basate sull'uso di anticolinergici, H2-antagonisti, acido tranexamico, corticosteroidi e sull'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*. La maggior parte degli studi riporta che il 10-15% dei casi si associa a cancro gastrico. La gastrectomia parziale o totale è generalmente indicata nei pazienti che presentano un quadro invalidante o che sono a rischio di sviluppare il cancro gastrico. Sono stati descritti alcuni casi ad eredità dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Ménière

ORPHA45360

MIM: 156000

La malattia di Ménière è caratterizzata da attacchi di vertigini associati a perdita neurosensoriale dell'udito e ronzio alle orecchie. La caratteristica patologica costante è la distensione progressiva dello spazio endolinfatico dell'orecchio interno, nota come idropisia endolinfatica. La diagnosi viene sospettata in base a una triade di sintomi: vertigini con nausea o vomito, perdita fluttuante dell'udito e ronzio alle orecchie, spesso associata a sensazione di pienezza aurale. La risonanza magnetica è normale e nessun test audiometrico specifico è in grado di confermare la diagnosi. Nella maggior parte dei casi, gli attacchi di vertigini e il ronzio auricolare, di durata variabile, evolvono per molti anni, prima di regredire, mentre la sordità rimane grave (-60 dB). In alcuni casi (dal 5 al 25%), la malattia diventa bilaterale con vertigini estremamente invalidanti. L'eziologia della malattia di Ménière resta sconosciuta e la malattia viene esclusa quando sono note le cause dell'idropisia endolinfatica. Sulla base di questi rigidi criteri, la malattia di Ménière è una sindrome rara con una prevalenza che varia da 0,2/2.000 (Svezia) a 1,5/2.000 (USA), in rapporto ai diversi studi e ai criteri di inclusione. La presa in carico della malattia di Ménière consiste nella cura anti-vertigini, durante gli attacchi, associata ad un trattamento a lungo termine che mira a ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi. A seconda del quadro clinico, possono essere usate diverse classi di farmaci (beta-istidina, diuretici, vasodilatatori, corticoidi, ansiolitici, ecc.). In caso di vertigini molto invalidanti, è possibile un trattamento locale (regolazione della pressione mediante un tubo transtimpanico, *Meniett*, o distruzione chimica delle cellule capellute vestibolari mediante iniezione locale di aminoglicosidi) o l'intervento chirurgico (decompressione del sacco endolinfatico o neurectomia vestibolare), a seconda della gravità dei sintomi e dei risultati dei test vestibolari. *Autore: Dott. E. Ferrary (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Menkes

ORPHA565

MIM: 309400

La malattia di Menkes è un disturbo del metabolismo del rame. La sua incidenza è stimata in 1/250.000 nascite. I segni clinici comprendono il ritardo della crescita pre- e postnatale e il deterioramento neurologico progressivo che si manifesta non oltre i primi due mesi di vita, con ipotonia assiale, spasti-

cità, ipotermia, difficoltà all'alimentazione e convulsioni parziali o generalizzate. Seguono la regressione psicomotoria e la microcefalia. I capelli e le sopracciglia presentano un fenotipo caratteristico: sono radi, fragili, opachi, ipopigmentati e atorcigliati. L'esame microscopico rivela la presenza di peli torti e monilethrix (un restringimento periodico). La cute è secca e spessa. Il viso è paffuto. Si possono evidenziare iperelasticità legamentosa, iperelasticità cutanea e diverticoli della vescica e dell'uretra. Successivamente si sviluppano aneurismi vascolari, lunghi e tortuosi, con lume irregolare, che sono causa di emorragie sottodurali, cerebrali e intestinali. Dal punto di vista radiologico, le anomalie ossee fanno pensare a uno pseudorachitismo. La malattia si associa alle mutazioni del gene ATP7A, localizzato in Xq13.3, che codifica per una proteina di trasporto intracellulare del rame. La sindrome di Menkes e la sindrome del corno occipitale (vedi questo termine) sono alleliche. I sintomi sono secondari a una alterata funzione degli enzimi rame-dipendenti. La diagnosi si basa sulla misurazione del livello del rame (e della ceruloplasmina): basso nel siero e alto nei fibroblasti cutanei. La diagnosi può essere confermata dall'identificazione della mutazione del gene-malattia. Le analisi genetiche permettono di identificare le donne portatrici (che possono presentare anomalie cutanee e dei capelli) e di offrire diagnosi prenatale sui villi coriali. Il trattamento a base d'istidina-rame, per via parenterale, permette di ritardare la comparsa della sintomatologia neurologica e di aumentare le aspettative di vita. La prognosi è grave in quanto il decesso sopravviene nei primi tre anni di vita. *Autore: Dott. M.P. Cordier-Alex (giugno 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della sindrome di Menkes

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi molecolare della sindrome di Menkes (gene ATP7A)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

Associazione Amici di Leonardo
Fedra ONLUS

Malattia di Morquio

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 4

Malattia di Morvan

Vedere: Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 1

Malattia di Moyamoya

ORPHA2573

MIM: 252350

La malattia di Moyamoya è una patologia legata all'angiogenesi, causata da una stenosi progressiva delle arterie cerebrali della base del cervello. La malattia rimane asintomatica in numerosi casi: sono stati osservati i criteri radiologici in assenza di segni clinici su 1/2.000 adulti in Giappone, dal momento che la prevalenza della malattia di Moyamoya è di 1/32.000 nella popolazione generale giapponese. Questa patologia colpisce la porzione distale intracerebrale delle carotidi interne e causa, come sviluppo secondario, una rete collaterale che conferisce un aspetto a "nube di fumo di sigaretta" ("moyamoya" in giapponese). Il decorso spontaneo può essere insidioso, con cefalee, crisi epilettiche, deterioramento del linguaggio e delle funzioni cerebrali superiori. Più spesso compaiono segni focali acuti come l'emiplegia e, talvolta, l'emicoorea. La ricorrenza dei deficit, spesso associati a un quadro di emiplegia alternante, è la regola. Questi episodi possono essere scatenati da iperpernea. Il quadro clinico può variare a seconda dell'età, gli adulti soffrono più frequentemente di emorragie e i bambini di accidenti ischemici. La malattia di Moyamoya può essere secondaria a una causa

nota (anemia drepanocitica, radioterapia, o nei pazienti affetti da neurofibromatosi tipo 1 o da sindrome di Williams), o idiopatica. Forme ereditarie di trasmissione autosomica recessiva della malattia sono state identificate in circa il 10% dei casi. Sono state individuate in queste forme familiari diverse localizzazioni genetiche (a livello dei cromosomi 3, 6, 8 e 17). La diagnosi può essere effettuata per mezzo della TAC cerebrale e della risonanza magnetica in presenza di accidenti ischemici multipli verificatisi in diverse età, di eventuali emorragie e di vasi anormali alla base del cervello. L'angiografia convenzionale viene usata per constatare la diagnosi e valutare lo stadio evolutivo della malattia. Diverse tecniche chirurgiche possono essere proposte per stimolare un'angiogenesi periferica che compensi l'ischemia intensa. Il trattamento deve essere precoce per evitare che le stenosi vascolari non abbiano ripercussioni sul parenchima cerebrale. I tassi di mortalità sono aumentati, in particolare per il verificarsi di accidenti emorragici. *Autore: Prof. J. Mancini (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Naito-Oyanagi

Vedere: Atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana

Malattia di Nasu-Hakola

Vedere: Osteodisplasia policistica lipomembranosa - leucoencefalopatia sclerosante

Malattia di Naxos

ORPHA34217

MIM: 601214

La malattia di Naxos è una condizione trasmessa in maniera recessiva, che associa cardiomiopatia/displasia ventricolare destra aritmogena (ARVD/C) e un fenotipo cutaneo, caratterizzato da capelli caratteristicamente lanosi e cheratoderma palmoplantare. La malattia è stata descritta per la prima volta in famiglie originarie dell'isola Greca di Naxos. Inoltre, famiglie affette sono state identificate in altre isole dell'Egeo, in Turchia, in Israele e nell'Arabia Saudita. Una sindrome con lo stesso fenotipo cutaneo, ma che presenta un prevalente coinvolgimento del ventricolo destro, è stata descritta in famiglie dell'India e dell'Ecuador (sindrome di Carvajal). I capelli lanosi si osservano alla nascita, il cheratoderma palmoplantare si sviluppa durante il primo anno di vita e la cardiomiopatia si manifesta clinicamente durante l'adolescenza con penetranza del 100%. I pazienti presentano sincope, tachicardia ventricolare o morte improvvisa. I sintomi di insufficienza del cuore destro compaiono durante gli stadi terminali della malattia. Nella variante di Carvajal la cardiomiopatia si manifesta clinicamente durante l'infanzia e porta più spesso a insufficienza cardiaca. La malattia di Naxos è causata da mutazioni nei geni che codificano per le proteine desmosomiali, plakoglobina e desmoplakina. I difetti nei punti di ancoraggio di queste proteine possono interrompere l'adesione cellulare, in particolare in condizioni di tensione o di aumento della tensione meccanica, esitando nella morte cellulare, nella perdita progressiva del tessuto miocardico e nella sua sostituzione con tessuto fibroadiposo. È indicato l'impianto di un defibrillatore cardiaco automatico, allo scopo di prevenire la morte cardiaca improvvisa. I farmaci antiaritmici vengono utilizzati per prevenire gli episodi ricorrenti di tachicardia ventricolare, mentre il classico trattamento farmacologico viene impiegato per l'insufficienza cardiaca congestizia e negli stadi terminali deve essere preso in considerazione il trapianto cardiaco. *Autori: Dott. N. Protonotarios e Dott. A. Tsatsopoulou (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Niemann-Pick

ORPHA645

MIM: 257200

La malattia di Niemann-Pick è una malattia lisosomiale, a trasmissione autosomica recessiva, dovuta al deficit dell'attività della sfingomielinasi acida, l'enzima che idrolizza la sfingomielina in ceramide. Questo difetto è responsabile del sovraccarico di sfingomielina nelle cellule. In rapporto al quadro clinico, si distinguono due tipi di malattia di Niemann-Pick: tipo A (frequenza in Francia circa 1/500.000) e tipo B (frequenza in Francia circa 1/200.000). Il tipo A ha un esordio nel primo anno di vita, con disturbi della digestione, alterazione dello stato generale, epatosplenomegalia importante e grave interessamento neurologico (arresto dello sviluppo psicomotorio, ipotonia). Il coinvolgimento neurologico e le infezioni polmonari portano rapidamente alla morte, in molti casi intorno all'età di 4 anni. Nelle forme tipo B, l'età di insorgenza è molto variabile (fino all'età adulta) e il segno più costante è l'epatosplenomegalia, talvolta associata a segni polmonari. La diagnosi viene confermata dal dosaggio dell'attività della sfingomielinasi acida. È possibile la diagnosi prenatale. Attualmente non è disponibile un trattamento specifico: può essere proposta unicamente una terapia sintomatica. *Autore: Dott. T. Levade (febbraio 2005)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica della malattia di Niemann-Pick (preparazione di leucociti per dosaggio di attività enzimatica)**

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. *BURLINA Alberto*

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
Associazione Italiana Niemann Pick - ONLUS

Malattia di Niemann-Pick, tipo A

ORPHA77292

MIM: 257200

Laboratori**Diagnosi biochimica della malattia di Niemann-Pick tipo A e B**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Pr. *BERTINI Enrico*

Diagnosi biochimica della malattia di Niemann-Pick tipo A e B

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. *CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco*

Diagnosi biochimica della malattia di Niemann-Pick tipo A e B

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. *DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta*

Diagnosi molecolare della malattia di Niemann-Pick tipo A e B

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. *FIORENTINO Francesco*

Diagnosi biochimica e molecolare della malattia di Niemann-Pick tipo A e B (gene SMPD1)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. *FILOCAMO Mirella*

Diagnosi biochimica della malattia di Niemann-Pick tipo A e B

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. *RIMOLDI Marco*

Diagnosi molecolare della malattia di Niemann-Pick tipo A e B (gene SMPD1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. *HLADNIK Uros*

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsatelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA
Pr. *FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela*

Associazioni

Associazione Italiana Niemann Pick - ONLUS

Malattia di Niemann-Pick, tipo B

ORPHA77293

MIM: 607616

Laboratori**Diagnosi biochimica della malattia di Niemann-Pick tipo A e B**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Pr. *BERTINI Enrico*

Diagnosi biochimica della malattia di Niemann-Pick tipo A e B

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. *CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco*

Diagnosi biochimica della malattia di Niemann-Pick tipo A e B

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. *DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta*

Diagnosi molecolare della malattia di Niemann-Pick tipo A e B

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. *FIORENTINO Francesco*

Diagnosi biochimica e molecolare della malattia di Niemann-Pick tipo A e B (gene SMPD1)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. *FILOCAMO Mirella*

Diagnosi biochimica della malattia di Niemann-Pick tipo A e B

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. *RIMOLDI Marco*

Diagnosi molecolare della malattia di Niemann-Pick tipo A e B (gene SMPD1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. *HLADNIK Uros*

Associazioni

Associazione Italiana Niemann Pick - ONLUS

Malattia di Niemann-Pick, tipo C

ORPHA646

MIM: 257220

La malattia di Niemann-Pick tipo C (diversa dai tipi A e B) è una lipidosi lisosomiale complessa con epatosplenomegalia e disturbi neurologici progressivi. La prevalenza stimata è circa 1/130.000 nati. Il quadro clinico è estremamente eterogeneo e l'età d'insorgenza può collocarsi tra il periodo perinatale fino oltre i 50 anni. Sono stati descritti rari casi di idrope fetale. Il periodo neonatale è caratterizzato, nel 40% dei casi, da epatosplenomegalia, con ittero colestatico prolungato che generalmente regredisce spontaneamente, ma che talvolta evolve rapidamente in grave insufficienza epatica, provocando la morte. La splenomegalia, anche epatica, è un segno molto frequente nei bambini, che può rimanere isolato per un periodo di tempo fino alla comparsa dei sintomi neurologici. L'età di insorgenza di questi sintomi e la loro evoluzione determinano il grado di severità della malattia. Nella forma infantile grave (20% dei casi), entro il secondo anno di vita si manifestano disturbi neurologici, associati a ritardo dello sviluppo motorio e ipotonia, seguita da disturbi piramidali. Nelle altre forme più frequenti i sintomi neurologici caratteristici sono atassia cerebellare e disartria (molto frequenti), cataplessia (20% dei casi), distonia (frequente), oftalmoplegia verticale soprannucleare (quasi costante), patologia convulsiva (relativamente frequente) e, spesso, demenza progressiva che si manifesta tra i 3 e i 15 anni (forme infantili tardive e giovanili, 60-70% dei casi) o successivamente (forma adulta, 10% dei casi, con disturbi psichiatrici più gravi). L'evoluzione è caratterizzata da peggioramento dei sintomi neurologici con comparsa di di-

sfagia progressiva, per la quale può essere necessaria la gastrotomia, o di sintomi piramidali. L'epatosplenomegalia può non manifestarsi (10-15% dei casi), mentre la splenomegalia isolata è stata osservata solo in pochissimi soggetti adulti. La trasmissione è autosomica recessiva. Sono stati descritti due gruppi di complementazione genetica. La mutazione del gene NPC1 (18q11, 57Kb, 25 esoni) è descritta nel 95% delle famiglie. Sono state identificate oltre 230 mutazioni, le più frequenti sono: I1061T (20% degli alleli), P1007A (fenotipo "variante"). La mutazione G992W è tipica della forma "Nova Scotia" (nota in passato come tipo D). Il gene NPC2 (cromosoma 14q24.3, 13.5 Kb, 5 esoni) è coinvolto solo in alcune famiglie (ne sono state descritte 22). Le proteine NPC1 e NPC2 sembrano interagire a livello del sistema endolisomiale per facilitare il trasporto intracellulare del colesterolo e di altre molecole, ma la loro esatta funzione non è ancora stata identificata. Qualunque sia il gene mutato, il difetto cellulare caratteristico consiste in un'anomalia del trasporto intracellulare del colesterolo esogeno (LDL), con accumulo lisosomiale di colesterolo non esterificato e ritardo dell'innescio delle reazioni di omeostasi del colesterolo. La diagnosi si stabilisce in seguito alla evidenziazione di queste anomalie nei fibroblasti in coltura (specie attraverso il "filipin test" citochimico). La gravità del difetto biochimico può variare tra un fenotipo classico, con una forte anomalia delle reazioni di esterificazione (85% dei casi) e un fenotipo "variante" con alterazioni moderate (15% dei casi). La diagnosi prenatale si effettua con indagini di biologia molecolare, ma anche di biologia cellulare (ad eccezione delle famiglie "varianti"). Attualmente non esiste un trattamento specifico. L'analisi degli agenti di riduzione del colesterolo non ha evidenziato alcun effetto sulle manifestazioni neurologiche. Dagli studi su animali (gatti e topi) sono stati ottenuti risultati interessanti su un inibitore della sintesi glicolipidica, che hanno consentito l'inizio di una sperimentazione clinica. La prognosi dipende dall'età di insorgenza delle manifestazioni neurologiche ed è più grave nei casi di coinvolgimento precoce delle funzioni neurologiche. *Autore: Dott. M.T. Vanier (novembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare della malattia di Niemann-Pick tipo C

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BATTISTI Carla, Pr. FEDERICO Antonio, Dr. FORMICHI Patrizia

Diagnosi molecolare della malattia di Niemann-Pick tipo C1 (gene NPC1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

Associazione Italiana Niemann Pick - ONLUS

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Malattia di Niemann-Pick, tipo C, con insorgenza del quadro neurologico nell'adulto

ORPHA216986

MIM: 257220

Vedere: Malattia di Niemann-Pick, tipo C

Malattia di Niemann-Pick, tipo C, con insorgenza giovanile del quadro neurologico

ORPHA216981

MIM: 257220

Vedere: Malattia di Niemann-Pick, tipo C

Malattia di Niemann-Pick, tipo C, con insorgenza infantile precoce grave del quadro neurologico

ORPHA216975

MIM: 257220

Vedere: Malattia di Niemann-Pick, tipo C

Malattia di Niemann-Pick, tipo C, con insorgenza tardoinfantile del quadro neurologico

ORPHA216978

MIM: 257220

Vedere: Malattia di Niemann-Pick, tipo C

Malattia di Niemann-Pick, tipo C, forma classica

Vedere: Malattia di Niemann-Pick, tipo C, con insorgenza giovanile del quadro neurologico

Malattia di Niemann-Pick, tipo C, forma perinatale grave

ORPHA216972

MIM: 257220

Vedere: Malattia di Niemann-Pick, tipo C

Malattia di Niemann-Pick, tipo E

ORPHA99022

MIM: 607616

La malattia di Niemann-Pick tipo E è una forma non neuropatica poco conosciuta, a esordio nella vita adulta, della malattia di Niemann-Pick. La prevalenza non è nota e sono stati descritti solo pochi casi. La malattia si associa a splenomegalia e trombocitopenia. È stato osservato anche un aumento della sfingomielina nel fegato, nella milza e nel midollo osseo. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Associazioni

Biomedicina e Nutrizione

Associazione Italiana Niemann Pick - ONLUS

Associazione Malattie Rare "Mauro Baschirotto" - ONLUS

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Malattia di Norrie

ORPHA649

MIM: 310600

La malattia di Norrie è una displasia vitreo-retinica che colpisce solo i maschi, mentre le femmine portatrici hanno un fenotipo normale. Sin dalle prime settimane di vita si manifesta leu-

cocoria bilaterale, dovuta alla massa bianco-giallastra della retina immatura in posizione retrocristallina, con presenza di pochi vasi e processi ciliari allungati sulla sua superficie. Occasionalmente la camera anteriore è stretta. La malattia si associa a microftalmia, ipoplasia dell'iride, sinechie, glaucoma e cataratta. In un terzo dei casi, verso i 20-30 anni, si sviluppa sordità percettiva bilaterale. A causa della rapida evoluzione verso l'atrofia del globo (ftisi) nell'arco di qualche mese, non può essere attuata una cura e, di conseguenza, la cecità è precoce. È comune il ritardo psicomotorio (65%) e si possono associare varie anomalie sistemiche (cardiache, polmonari, scheletriche, urogenitali e gastrointestinali). La diagnosi prenatale è affidabile, in quanto identifica le femmine portatrici a rischio. Il gene-malattia è stato recentemente scoperto e mappa sul cromosoma Xp11.4. La consulenza genetica ha un ruolo determinante. *Autore: Dott. O. Roche (luglio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Norrie

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare della malattia di Norrie (gene NDP)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Malattia di Oguchi

ORPHA75382

MIM: 258100

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Malattia di Ollier

Vedere: Encondromatosi

Malattia di Ormond

Vedere: Fibrosi retroperitoneale

Malattia di Osler-Vaquez

Vedere: Policitemia vera

Malattia di Owren

Vedere: Deficit congenito del fattore V

Malattia di Paget, forma giovanile

ORPHA2801

MIM: 239000

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Paget giovanile (gene TNFRSF11B)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA

Dr. PEDRINI Elena, Dr. SANGIORGI Luca, Dr. SGARIGLIA Federica

Malattia di Panner

ORPHA97336

La malattia di Panner è un'osteochondrosi del capitello dell'omero, caratterizzata dal coinvolgimento dell'arto superiore dominante e con esordio prima dei 10 anni. È dovuta a lesioni da compressione laterale del gomito, che si manifestano caratteristicamente nei bambini che praticano alcuni sport come il baseball e il lancio. Deve essere differenziata dall'osteochondrite dissecante del capitello, che si presenta più tardivamente negli adolescenti. La presa in carico è sintomatica

e consiste nella riduzione delle attività del gomito affetto, per un periodo prolungato di tempo. La prognosi è buona. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Parkinson, forma genetica

ORPHA2828

MIM: 168600

La malattia di Parkinson (PD) è il più comune disturbo del movimento, che colpisce circa l'1% della popolazione generale, dopo i 60 anni. La caratteristica patologica della malattia consiste nella perdita dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra, che causa i principali segni clinici, compresa la bradicinesia, la rigidità, il tremore e l'instabilità posturale. La terapia dopaminergica contribuisce al miglioramento dei sintomi, anche se le complicazioni, come la discinesia e la distonia si osservano spesso dopo 5-10 anni di trattamento. La maggior parte dei casi è sporadica, il che suggerisce un'eziologia multifattoriale basata su fattori sia ambientali che genetici. Tuttavia, il 5-15% delle persone con PD ha un'anamnesi familiare positiva per la malattia. In questi casi l'esordio è di solito più precoce. L'identificazione di forme familiari di PD ha permesso di individuare 10 loci (PARK1-10) e di clonare 5 geni-malattia: alfa-sinucleina, parkina, ubiquitina-C-terminale idrolasi L1, DJ-1 e PINK1. Alcuni di questi geni potrebbero costituire fattori di suscettibilità nelle forme sporadiche di PD. L'identificazione di mutazioni in altri geni, ad esempio NR4A2, neurofilamento M e sinfilina-1, nelle forme familiari o apparentemente sporadiche di PD, evidenzia l'eterogeneità genetica delle PD e apre nuove prospettive terapeutiche. *Autore: Dott. R. Krüger (agosto 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Parkinson

(geni SNCA, UCHL1, PARK2, DJ1, PINK1 e LRRK2)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare della malattia di Parkinson giovanile (analisi di mutazioni di PARK2)

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede Bicocca, MILANO

Dr. GARAVAGLIA Barbara, Dr. ZEVIANI Massimo

Diagnosi molecolare della malattia di Parkinson, forma genetica (geni PRKN, LRRK2, SNCA)

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Dr. PRIMIGNANI Paola, Dr. SIRONI Francesca

Diagnosi molecolare delle malattie di Parkinson recessive (PARK2, PARK6 e PARK7)

IRCCS Neuromed, POZZILLI (IS)

Dr. CANNELLA Milena, Dr. SQUITIERI Ferdinando

Diagnosi molecolare della malattia di Parkinson forma genetica (geni PARK2, PINK1, PARK7)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA

Dr. CEREDA Cristina, Dr. DAVIN Annalisa

Diagnosi molecolare della malattia di Parkinson tipo 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 13 (geni PINK1, SNCA, UCHL1, HTRA2, LRRK2, PARK2, PARK7)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi molecolare della malattia di Parkinson tipo 4, autosomica dominante (gene SNCA, metodo MLPA)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

LIMPE - Lega Italiana per la Lotta contro la Malattia di Parkinson, le Sindromi Extrapiramidali e le Demenze

Malattia di Pelizaeus-Merzbacher

ORPHA702

MIM: 213900

Questa leucodistrofia è trasmessa come carattere recessivo legato all'X. La diagnosi della malattia di Pelizaeus-Merzbacher si basa sull'associazione tra i segni clinici, elettrofisiologici e neuroradiologici. La prevalenza è stimata in 1/400.000. L'esordio è caratterizzato da un disturbo precoce dello sviluppo motorio associato a ipotonia (soprattutto nei primi due anni di vita), da un nistagmo e da movimenti atassocoreici dell'asse e degli arti, senza degradazione ma spesso con progressi lenti fino all'adolescenza. La diagnosi del disturbo primitivo dello sviluppo della mielina nel sistema nervoso centrale si basa sull'associazione tra (a) un difetto significativo delle conduzioni periferiche normali, (b) un ipersegnale T2 diffuso della materia bianca all'imaging a risonanza magnetica in contrasto con un segnale T1 normale. È indispensabile alla diagnosi il carattere molto precoce e costante di queste anomalie nell'evoluzione della malattia, per questo è necessaria la ripetizione degli esami a 1 o 2 anni di intervallo. La gravità della malattia non dipende né dai rilevamenti con l'imaging a risonanza magnetica né dai segni elettrofisiologici, ma dai segni motori presenti dai 5 ai 10 anni. Nella forma grave, non viene acquisita l'abilità motoria e i pazienti muoiono in genere durante l'adolescenza a causa di complicazioni decubitali. Nella forma più moderata, i pazienti riescono a camminare con dei sostegni e a sviluppare un linguaggio comprensibile. La durata della vita dei pazienti è abbastanza lunga a causa di una progressione più lenta dopo l'adolescenza. È stato osservato che l'espressione della malattia è di solito omogenea tra diversi soggetti appartenenti alla stessa famiglia. Sono state descritte anche forme autosomiche recessive e dominanti a esordio tardivo che presentano i segni neuropatologici della malattia di Pelizaeus-Merzbacher (leucodistrofia sudanofolica con persistenza degli isolotti perivascolari di mielina, senza distruzione assonale e infiammazione), ma la loro nosologia non è stata ancora chiarita. *Autore: Dott. O. Boespflug-Tanguy (settembre 2002)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Pelizaeus-Merzbacher (gene PLP1)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi molecolare della malattia di Pelizaeus-Merzbacher (gene PLP1)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolare della malattia di Pelizaeus-Merzbacher (gene PLP1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Associazione Europea contro le Leucodistrofie

Comitato Italiano Progetto Mielina

AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

Malattia di Pompe

Vedere: Glicogenosi, tipo 2

Malattia di Porak e Durante

Vedere: Osteogenesi imperfetta

Malattia di Pyle

ORPHA3005

MIM: 265900

La malattia di Pyle è una displasia ossea caratterizzata da genu valgum, anomalie metafisarie associate a un allarga-

mento diafisario delle ossa lunghe, femori e tibie con aspetto a "fiasco di Erlenmeyer", allargamento delle coste e delle clavicole, platispondilia e assottigliamento corticale. Finora sono stati descritti meno di 30 casi. Il coinvolgimento del cranio è minimo, con una lieve iperostosi della base e un occasionale ispessimento delle ossa occipitali e frontali. La trasmissione è autosomica recessiva. L'anomalia a "fiasco di Erlenmeyer" è anche una caratteristica della displasia metafisaria tipo Braun-Tinschert (si veda questo termine). Le due condizioni possono essere distinte in base alla modalità di trasmissione e alla presenza di una marcata deformità in varismo della parte distale del radio nella displasia metafisaria di Braun-Tinschert. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Rathburn

Vedere: Ipopofosfatasia

Malattia di Refsum

ORPHA773

MIM: 266500

La malattia di Refsum, caratterizzata biochimicamente da un deposito di acido fitanico, appartiene al gruppo delle malattie leucodistrofiche. La prevalenza della malattia è di 1/1.000.000 e le femmine e i maschi sono colpiti in egual misura. I segni iniziali di solito esordiscono intorno all'età di 15 anni, ma possono presentarsi anche durante l'infanzia o all'età di 30-40 anni. Il primo sintomo è l'emeralopia (perdita della vista notturna), seguita da episodi di polineuropatia motoria distale cronica. Altri segni sono la sordità percettiva, l'anosmia, l'atassia cerebellare e a volte un grave ritardo mentale. Con il passare del tempo si manifestano segni cutanei (ittiosi), una displasia poliepilefilaria, una miocardiopatia, un aumento delle proteine nel liquido cerebrospinale e una retinite pigmentosa che esita in cecità. La malattia di Refsum è trasmessa come carattere autosomico recessivo. La malattia è dovuta a un deposito di acido fitanico (acido 3,7,11,15-tetrametilesadecanoico) che codifica per un enzima perossisomiale, la fitanoil-CoA idrossilasi (PhyH), che ossida in alfa l'acido fitanico e permette la prima tappa della sua degradazione. Di recente è stata identificata un'altra mutazione del gene PEX7, localizzato su 6q22-24. Questo gene codifica per la proteina peroxina 7, che permette di importare la PhyH nei perossisomi. La diagnosi si basa sull'evidenza biologica dell'acido fitanico nel plasma e nelle urine. È possibile l'identificazione di eterozigoti. Poiché l'acido fitanico proviene esclusivamente dagli alimenti (vegetali verdi e animali erbivori), una stretta dieta riesce a limitare parzialmente i sintomi. Ciononostante, possono persistere i problemi uditivi e visivi, come anche l'anosmia. *Autori: Prof. N. Baumann e Prof. J.C. Turpin (aprile 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della malattia di Refsum

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle malattie perossisomiali (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica della malattia di Refsum

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BATTISTI Carla, Pr. FEDERICO Antonio, Dr. FORMICHI Patrizia

Diagnosi biochimica della malattia di Refsum (dosaggio degli acidi biliari)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi biochimica della malattia di Refsum

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche
 Biomedicina e Nutrizione
 Associazione Europea contro le Leucodistrofie
 Comitato Italiano Progetto Mielina
 AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

Malattia di Refsum, forma infantile

ORPHA772

MIM: 266510

La forma infantile della malattia di Refsum è una malattia dei perossisomi, che si manifesta con retinite pigmentosa e neuropatia periferica. Appartiene al gruppo delle malattie perossisomiali, un sottogruppo delle leucodistrofie. Si tratta di una condizione estremamente rara, la cui prevalenza è 1/20.000.000. La forma infantile si distingue dalla forma dell'adulto, sia dal punto di vista clinico che eziologico, e presenta molte analogie con la malattia di Zellweger. I sintomi si manifestano alla nascita, spesso con retinite pigmentosa, che esita in cecità, o con grave ipocausia. Altri sintomi sono l'atassia cerebellare, il nistagmo, l'ipotonia, il ritardo della crescita, il deficit cognitivo, i dismorfismi facciali lievi, l'osteoporosi, l'epatomegalia e l'ipocolesterolemia. Questa malattia autosomica recessiva è causata da un difetto nella biogenesi dei perossisomi, che causa un aumento dei livelli plasmatici di acido fitanico, acido pristanico e degli acidi grassi a catena lunga (VLCFA). Anche i livelli sierici di acido gipico sono aumentati. L'attività di diversi enzimi è alterata. Il deficit dei perossisomi e l'alterazione della funzione perossisomiale osservati nei pazienti suggeriscono che la forma infantile sia causata da una mutazione in uno dei geni PEX1, PEX2 o PEX6, il cui prodotto contribuisce alla formazione e al mantenimento dei perossisomi. La prognosi è notevolmente migliorata utilizzando una dieta priva di acido fitanico (prodotti caseari, carne bovina, agnello o pesci contenenti grassi). Alcuni bambini necessitano di sottoporsi regolarmente alla plasmaferesi. Le attese di vita possono raggiungere o superare i 20 anni, ma la forma infantile della malattia è fatale nel breve periodo. *Autori: Prof. N. Bauman e J.C. Turpin (aprile 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della malattia di Refsum, forma infantile

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
 Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle malattie perossisomiali (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
 Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica della malattia di Refsum

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
 Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche
 Associazione Europea contro le Leucodistrofie
 Comitato Italiano Progetto Mielina
 AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite
 APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 Biomedicina e Nutrizione

Malattia di Rendu-Osler-Weber

ORPHA774

MIM: 187300

La malattia di Rendu-Osler-Weber, nota anche come telangectasia emorragica ereditaria (HHT), è una malattia dell'angiogenesi responsabile di dilatazioni arterovenose: telangectasie cutaneomucose emorragiche e shunt viscerali. La prevalenza varia tra 1/5.000 e 1/8.000. Segni clinici comuni sono epistassi croniche che causano anemia, a volte presenti dall'infanzia, e telangectasie cutaneomuscolari (con siti caratteristici) che compaiono durante l'età adulta e aumentano con l'età. Essendo l'espressione della malattia molto variabile, le malformazioni arterovenose (MAV) viscerali possono essere asintomatiche o causare delle complicazioni: le MAV polmonari si presentano con accessi cerebrali o episodi ischemici transitori, segni di ipossia cronica, o di rottura emorragica; le MAV del sistema nervoso centrale possono causare dei segni di compressione lenta o essere emorragiche; le MAV epatiche, a lungo latenti, diventano clinicamente gravi solo in un piccolo numero di pazienti e possono condurre a iperafflusso cardiaco, ipertensione portale, ipertensione polmonare o angiocolite pseudo-ostruttiva; le MAV digestive emorragiche aumentano con l'età e accentuano l'anemia cronica. La malattia ha un'origine genetica ed è dovuta a una mutazione di uno dei due geni ACRVL e ENG, coinvolti nella via di segnalazione del fattore della crescita trasformante (TGF) beta. Il difetto dell'omeostasi angiogenica vascolare dei vasi capillari risulta in una neovascolarizzazione eccessiva (telangectasie e fistole arterovenose successive e evolutive). In qualche raro caso, sono state descritte le mutazioni del gene SMAD4, da qui l'associazione tra HHT e la poliposi giovanile (si veda questo termine). La trasmissione è autosomica dominante. La penetranza è quasi completa dopo i 50 anni. La diagnosi è clinica e si basa sui criteri di Curaçao: epistassi recidive, telangectasie cutaneomucose e carattere ereditario dei segni. Uno dei precedenti segni cardinali può essere sostituito da una complicazione viscerale polmonare, epatica o neurologica. In presenza di segni caratteristici, come quelli viscerali, sono disponibili test genetici che permettono di confermare la diagnosi attraverso l'identificazione della mutazione familiare. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome CREST, l'ipertensione polmonare arteriosa e le telangectasie ereditarie benigne. È consigliata la diagnosi prenatale solo per i casi più gravi. La presa in carico consiste nel trattamento usato per l'anemia, nella prevenzione e nel trattamento delle epistassi. La presa in carico delle MAV si basa sulla loro identificazione e occlusione precoce, spesso mediante radiologia interventzionale, a seconda della localizzazione. In caso di malattia epatica, la sola opzione è il trapianto di fegato, nel caso in cui non siano stati approvati e dimostrati efficaci i farmaci antiangiogenici, come la talidomide e gli anticorpi anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). In generale, i pazienti hanno un'aspettativa di vita normale, che dipende in modo significativo dalla comparsa di complicazioni viscerali. Sono stati descritti alcuni casi di mortalità durante la gravidanza in pazienti che presentavano fistole arterovenose non riletate in precedenza. *Autore: Prof. H. Plauchu (maggio 2010)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Rendu-Osler-Weber (analisi di linkage)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi molecolare della malattia di Rendu-Osler-Weber (geni ENG e ACVRL1)

Università degli Studi di Pavia, PAVIA
 Pr. DANESINO Cesare, Dr. OLIVIERI Carla

Diagnosi molecolare della sindrome di Rendu-Osler-Weber (geni ALK1, ENG, SMAD4)

Azienda Ospedaliera Policlinica di Bari, BARI
 Pr. RESTA Nicoletta

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
 HHT - Associazione Fondazione Italiana HHT "Onilde Carini"

Malattia di Saguenay-Lac-St. Jean da deficit di citocromo ossidasi

ORPHA70472

MIM: 220111

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitochondriali

Malattia di Salla

Vedere: Malattia da sovraccarico di acido sialico libero

Malattia di Sandhoff

ORPHA796

MIM: 268800

La malattia di Sandhoff è una malattia lisosomiale, che appartiene alla famiglia delle gangliosidosi GM2. È caratterizzata dalla degenerazione del sistema nervoso centrale. La prevalenza in Europa è circa 1/130.000. Il quadro clinico è identico a quello della malattia di Tay-Sachs, con scatti improvvisi, cecità precoce, degenerazione motoria e mentale progressiva, macrocefalia e macchie rosso-ciliegia a livello della macula. I pazienti presentano un viso da "bambola", epatosplenomegalia e infezioni ricorrenti delle vie respiratorie. I livelli degli oligosaccaridi urinari sono elevati. Lo sviluppo è normale fino ai 3-6 mesi di vita, quando compare la malattia che progredisce rapidamente. Nei casi a esordio tardivo o nella vita adulta, la malattia si può manifestare con atassia cerebellare o distonia. Il deficit cognitivo è un segno non obbligatorio. La malattia si trasmette con modalità autosomica recessiva. È causata dal deficit di esoenzima ossidasi tipo A e B, correlato a un'anomalia della subunità beta (la malattia di Tay-Sachs è dovuta a un difetto di esoenzima ossidasi A, secondaria a un'anomalia della subunità alfa). Questo deficit enzimatico determina l'accumulo di gangliosidi GM2 nei neuroni e nei tessuti periferici. Il gene responsabile è localizzato sul cromosoma 5 (5q13). Non è disponibile un trattamento specifico e la prognosi è infausta. La morte interviene di solito dopo i 4 anni di vita. *Autori: Prof. N. Baumann e J.C. Turpin (aprile 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle gangliosidosi GM1 e GM2

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Screening dell'attività enzimatica su spot di sangue per la gangliosidosi GM2

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. BRACCO Guglielmo, Dr. PAGLIARDINI Severo

Diagnosi biochimica della malattia di Sandhoff

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della malattia di Sandhoff

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della malattia di Sandhoff

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI

Ermelinda

Diagnosi biochimica della malattia di Sandhoff

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica della malattia di Sandhoff

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Malattia di Sanfilippo

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 3

Malattia di Santavuori

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale infantile

Malattia di Santavuori-Haltia

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale infantile

Malattia di Santos-Mateus-Leal

Vedere: Malattia di Hirschsprung - polidattilia - sordità

Malattia di Seitelberger

Vedere: Distrofia neuroassonale infantile

Malattia di Sinding-Larsen-Johansson

 ORPHA97337

La malattia di Sinding-Larsen-Johansson è un'osteochondrosi, che interessa l'inserzione dei tendini sulla rotula ed è caratterizzata da debolezza e infiammazione localizzata alla rotula. La prevalenza non è nota. La malattia si presenta soprattutto negli adolescenti, in particolare nei maschi giovani sportivi. Può verificarsi una frammentazione della porzione inferiore della rotula. È dovuta a una contusione o a una tendinite da trazione dell'inserzione prossimale dei tendini della rotula, seguita da una calcificazione di novo. Il decorso della malattia è di solito autolimitante e benigno. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Sly

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 7

Malattia di Sneddon-Wilkinson

Vedere: Dermatosi pustolosa sottocorneale

Malattia di Spielmeyer-Vogt

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale giovanile

Malattia di Stargardt

ORPHA827

MIM: 248200

La malattia di Stargardt è una forma giovanile di degenerazione ereditaria della macula, caratterizzata da macchie giallastre rotonde o pisciformi attorno alla macula, a livello dell'epitelio pigmentato della retina. La malattia di Stargardt è la forma più comune di distrofia ereditaria della macula, con una prevalenza di circa 1/8.000-1/10.000. La malattia insorge caratteristicamente nella prima o nella seconda decade di vita e si manifesta con una riduzione dell'acuità visiva. Negli stadi precoci, la macula mostra di solito evidenti modificazioni dell'epitelio pigmentato della retina, che sono seguiti dalla comparsa di una zona ovoidale orizzontale di atrofia "bronzea". Negli ultimi stadi, le lesioni della macula possono associarsi a distrofia areolare centrale della coroide. L'angiografia con fluorescina rivela una caratteristica coroide scura ("silenzio coroideo"), probabilmente dovuta all'accumulo di lipofuscina nell'epitelio pigmentato della retina. Questa malattia ha di solito un'eredità autosomica recessiva, ma sono state descritte alcune famiglie dominanti. La forma autosomica è dovuta a mutazioni nel gene ABCR, che codifica per una proteina del trasporto attraverso la membrana cellulare, espressa nei segmenti esterni dei bastoncelli. Non è al momento disponibile nessuna terapia efficace per la malattia di Stargardt. *Autore: Prof. A. Deutman (gennaio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Stargardt (gene ABCA4)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare della malattia di Stargardt (geni ABCA4, ELOVL4)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Associazioni

AISSt - Associazione Italiana Sindrome di Stargardt

Malattia di Steele-Richardson-Olszewski

Vedere: Paralisi sopranucleare progressiva

Malattia di Steinert

Vedere: Distrofia miotonica di Steinert

Malattia di Still a esordio nell'adulto

ORPHA829

Si tratta di una rara malattia reumatica. Caratteristica principale è l'associazione di febbre oltre i 39°C, eruzioni cutanee durante i picchi di febbre, dolori muscolari o alle articolazioni, ipertrofia dei linfonodi, iperleucocitosi (per lo più neutrofilii polimorfonucleati) e anomalie del metabolismo epatico. Possono essere presenti altri sintomi. Nessun sintomo è di per sé sufficiente per stabilire la diagnosi, in quanto altre patologie (in particolare infezioni o malattie neoplastiche) possono avere sintomi simili. Per questa ragione la diagnosi della malattia è spesso una "diagnosi di esclusione"; ciò significa che la diagnosi è confermata solo quando le altre possibili patologie sono state definitivamente escluse. L'evoluzione della malattia è difficile da predire; può essere limitata a un breve periodo, oppure può ripresentarsi per mesi o anni. A volte si possono manifestare

erosioni articolari (1 paziente su 3). La terapia ha due scopi: 1) limitare l'intensità dei sintomi; i farmaci più usati per questo sono l'aspirina e gli antinfiammatori non steroidei, che possono essere utilizzati all'esordio, anche quando la diagnosi non è ancora certa; 2) controllare l'evoluzione della malattia, attraverso l'uso di corticosteroidi, methotrexate, ciclosporina A e a volte anche immunoglobuline per endovena o inibitori del TNF alfa come Etanercept o Infliximab. *Autore: Dott. B. Fautrel (gennaio 2004)*.

Associazioni

Associazione "Francesca Messina" - ONLUS

Malattia di Strumpell

Vedere: Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 3

Malattia di Strumpell-Lorrain

Vedere: Paraplegia spastica familiare

Malattia di Tarui

Vedere: Glicogenosi, tipo 7

Malattia di Tay-Sachs

ORPHA845

MIM: 272750

La gangliosidosi GM2, variante B o malattia di Tay-Sachs, è caratterizzata dall'accumulo di gangliosidi G2 da deficit dell'enzima esoaminossidasi A. La sua prevalenza è 1/320.000 nati vivi. Si distinguono tre forme, in base all'età d'esordio. La forma infantile (tipo 1) compare tra i 3 e i 6 mesi di vita. Il segno più precoce è rappresentato dagli scatti improvvisi continui, in risposta al rumore. Il ritardo psicomotorio si manifesta dopo gli 8 mesi, in associazione con ipotonia, amaurosi e megalencefalia. A livello della macula può osservarsi una macchia rosso-ciliegia, ma si tratta di un segno aspecifico. La debolezza muscolare è progressiva ed esita in paralisi. La malattia progredisce fino allo stato di decerebrazione ed è letale durante l'infanzia. L'attività enzimatica dell'esoaminossidasi A è estremamente ridotta o totalmente assente nei leucociti e nelle colture di fibroblasti ottenuti da biopsia cutanea. Nella forma giovanile (tipo 2), l'esordio avviene tra i 2 e i 6 anni di vita, con atassia, disturbi del comportamento e perdita progressiva delle capacità cognitive, fino alla decerebrazione e alla morte attorno ai 15 anni. La riduzione dell'attività dell'esoaminossidasi A è meno marcata, rispetto alla forma infantile. La forma dell'adulto o cronica (tipo 3) può esordire attorno ai 10 anni di vita ma, spesso, la malattia non viene diagnosticata fino all'età adulta. Si manifesta con due quadri clinici distinti. Il primo è simile alla forma atipica della malattia di Friedreich, con atassia spinocerebellare, in assenza della sintomatologia cardiaca e scheletrica, compresa la scoliosi e il piede piatto. Il secondo è quello della amiotrofia spinale giovanile, che evoca la sindrome di Kugelberg-Welander. Possono essere coinvolte o risparmiate le capacità cognitive e il comportamento. È presente deficit di esoaminossidasi A. La malattia di Tay-Sachs si trasmette come carattere autosomico recessivo. Il gene-malattia (HEXA) codifica per la subunità alfa dell'esoaminossidasi A ed è localizzato sul cromosoma 15q23. Lo screening degli eterozigoti e la diagnosi prenatale sono affidabili e sono raccomandati nelle popolazioni ad alto rischio (persone di discendenza ebraica ashkenazita). Sono state descritte due varianti della malattia. Nella gangliosidosi GM2, variante B1, i segni clinici sono identici a quelli presenti nelle forme giovanile e adulta della variante B. Il deficit di esoaminossidasi A può essere evidenziato solo con un substrato artificiale specifico, diverso da quello utilizzato per la variante B. La gangliosidosi GM2, variante AB, è come la malattia di Tay-Sachs, ma l'attività dell'esoaminossidasi A è normale. È presente un deficit dell'attivatore enzimatico, necessario all'idrolisi di GM2. Il gene che codifica per questa proteina è localizzato sul cromosoma 5q31. Non è disponibile una terapia efficace per la malattia di Tay-Sachs, anche se vengono comunque prescritti farmaci antiepilettici. Per il trattamento delle forme lentamente

progressive è in fase di studio una terapia in grado di inibire la sintesi dei gangliosidi (Miglustat). *Autori: Prof. N. Baumann e Prof. J.C. Turpin (aprile 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Tay-Sachs (gene HEXA)

CNR, MANGONE (CS)
Dr. CITTADELLA Rita

Diagnosi biochimica della malattia di Tay-Sachs

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Pr. BERTINI Enrico

Screening dell'attività enzimatica su spot di sangue per la gangliosidosi GM2

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. BRACCO Guglielmo, Dr. PAGLIARDINI Severo

Diagnosi biochimica della malattia di Tay-Sachs

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della malattia di Tay-Sachs

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della malattia di Tay-Sachs

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Diagnosi molecolare della malattia di Tay-Sachs

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi biochimica delle gangliosidosi GM1 e GM2

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. FILOCAMO Mirella

Associazioni

Associazione Italiana Niemann Pick - ONLUS

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Malattia di Thomsen e Becker

ORPHA614

MIM: 160800

La malattia di Thomsen e Becker (miotonia congenita) è caratterizzata da rilasciamento muscolare lento associato a ipereccitazione delle fibre muscolari. La prevalenza è stimata in 1-10/100.000. Ha un esordio precoce e molto spesso i soggetti affetti vengono diagnosticati a partire dai primi mesi di vita. La miotonia migliora con il movimento (fenomeno del riscaldamento). La modalità di trasmissione può essere autosomica dominante (miotonia di Thomsen) o autosomica recessiva (miotonia di Becker). Entrambe le forme della malattia sono dovute alla perdita di funzione del gene che codifica per il canale del cloro (CLCN1), deputato a ripolarizzare le cellule muscolari. La diagnosi clinica può essere facilmente confermata dall'elettromiografia (EMG), che rivela scarse miotoniche associate a ipereccitazione della membrana dei miociti. Il test da sforzo e lo stress da freddo permettono

la caratterizzazione dettagliata della miotonia e orientano la diagnosi molecolare. L'identificazione di mutazioni nel gene del canale del cloro è diagnostica, dopo aver verificato la positività dell'EMG da sforzo, da stress e da freddo. Deve essere offerta la consulenza genetica e devono essere interpretati con cautela i risultati dell'analisi molecolare, dato che le stesse mutazioni si associano sia alle forme a trasmissione dominante che recessiva, a seconda della famiglia studiata. Il trattamento si basa sugli agenti che bloccano il canale del sodio, come la mexiletina, la carbamazepina o la difenilidantoina. *Autore: Prof. B. Fontaine (giugno 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Thomsen e Becker (gene CLCN1)

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO

Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi molecolare della malattia di Thomsen e Becker

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare della malattia di Thomsen e Becker (gene CLCN1)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Malattia di Ullrich

Vedere: Distrofia muscolare congenita di Ullrich

Malattia di Upington

ORPHA3408

MIM: 191520

La malattia di Upington è caratterizzata da anomalie del bacino simili alla malattia di Perthes (chiusura precoce della epifisi della testa del femore e colli femorali allargati, con teste femorali appiattite), encondromi e econdromi. È stata descritta in alcuni soggetti di una famiglia su 3 generazioni. Si trasmette come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Urbach-Wiethe

Vedere: Lipoproteinosi

Malattia di Van Bogaert

Vedere: Leucoencefalite sclerosante subacuta

Malattia di Verneuil

Vedere: Idrosadenite suppurativa

Malattia di Vogt-Koyanagi-Harada

ORPHA3437

La malattia di Vogt-Koyanagi-Harada è una panuveite granulomatosa diffusa, cronica, bilaterale, caratterizzata dal distacco della retina di tipo essudativo, spesso associata a alterazioni neurologiche (meningite), dell'udito e della cute. L'incidenza è stimata in circa 1/400.000 casi l'anno. La malattia colpisce in prevalenza le donne giovani e le persone con pigmentazione più scura (di origine asiatica, ispanica o nativi d'America). Possono essere colpiti anche i bambini, ma l'età media all'esordio è circa 30 anni (10-52 anni). I sintomi clinici

più comuni sono la cefalea (67% dei casi), la compromissione dell'occhio con panuveite, la vitilagine, l'alopecia e le alterazioni dell'orecchio interno. La malattia può essere suddivisa in quattro fasi cliniche. La fase prodromica è caratterizzata da sintomi aspecifici come la febbre, la cefalea, la nausea e le vertigini, seguite da sintomi neurologici, come la debolezza muscolare, l'emiparesi, l'emiplegia, la disartria e il dolore alle orbite. Nella fase oftalmologica, che compare pochi giorni dopo la fase prodromica, i pazienti lamentano visione offuscata, dolore ai globi oculari e scotoma centrale (bilaterale nell'80% dei casi). Spesso si verifica un distacco della retina non regmatogeno, bilaterale, di tipo essudativo. Possono inoltre essere presenti disturbi dell'udito (75% dei casi) e vertigini. La fase di convalescenza, che si verifica nei tre mesi successivi all'esordio della malattia, è caratterizzata da segni cutanei, come la poliosi alle sopracciglia, alle ciglia (in alcuni casi ai capelli e ai peli del corpo), la caduta dei capelli e la vitilagine (di solito perilimbare). Le uveiti ricorrenti e le complicanze agli occhi caratterizzano l'ultimo stadio, la fase cronica ricorrente. La patogenesi è stata correlata a patologie immunologiche che interessano i melanociti e che coinvolgono la citotossicità mediata dai linfociti T e l'apoptosi. Tuttavia l'eziologia non è stata ancora completamente chiarita. Sono state descritte associazioni con la suscettibilità alla malattia e la positività all'HLA-DRB1*0405. La diagnosi è clinica. L'esame del liquido cerebrospinale evidenzia pleiocitosi, che conferma la diagnosi. La presa in carico dovrebbe coinvolgere un'équipe multidisciplinare comprendente i dermatologi, gli oculisti e i neurologi. Spesso sono efficaci i corticosteroidi a dosaggio elevato, ma possono essere utilizzati anche gli immunosoppressori. Utilizzando un trattamento precoce ed aggressivo la prognosi di solito è favorevole, anche se possono recidivare i disturbi acuti alla vista e all'udito. *Autori: Prof. M. Paques, Dott. O. Calvetti, e Dott. C. Laurent-Coriat (marzo 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Von Gierke

Vedere: Glicogenosi, tipo 1

Malattia di Von Hippel-Lindau

ORPHA892

MIM: 193300

La malattia di Von Hippel-Lindau (VHL) è una sindrome con predisposizione familiare al cancro, associata a tumori maligni e benigni di natura variabile, per lo più emangioblastomi della retina, del cervelletto e della colonna vertebrale, carcinomi delle cellule renali (CCR) e feocromocitoma (si vedano questi termini). La prevalenza è stimata in 1/53.000 casi e l'incidenza alla nascita in 1/36.000 casi. Colpisce entrambi i sessi. Viene diagnostica in media attorno ai 26 anni, ma la malattia può essere individuata tra l'infanzia e i 70 anni. Il primo sintomo può essere l'emangioblastoma della retina, che di solito è asintomatico, ma può causare il distacco della retina, l'edema maculare, il glaucoma e la perdita della vista. L'emangioblastoma del sistema nervoso centrale (SNC), quando presente, si localizza spesso nella zona cerebellare, ma può interessare anche il tronco encefalico e il midollo spinale. Può associarsi a cefalea, vomito, disturbi della deambulazione o atassia. Le cisti renali multiple possono essere presenti e la mortalità da CCR è molto elevata in molti casi. Alcuni pazienti sono affetti da feocromocitoma che, pur essendo asintomatico, può causare ipertensione. Possono essere presenti inoltre cisti epididimali, cistoadenomi epididimali e cisti pancreatiche multiple. Sono stati riscontrati in quasi il 10% dei casi anche tumori del sacco endolinfatico che possono causare la perdita dell'udito. La malattia di Von Hippel-Lindau è causata da mutazioni del gene VHL (3p25.3), un oncosoppressore. Le mutazioni del VHL sono altamente penetranti. La trasmissione è autosomica dominante. La maggior parte dei casi viene diagnosticata attraverso l'identificazione di una mutazione

germinale di VHL. La diagnosi clinica può essere effettuata in presenza di un singolo tumore caratteristico (ad esempio emangioblastoma retinico o del SNC, oppure il CCR) e di una storia familiare positiva per la VHL. In assenza di una storia familiare (~20% dei casi insorge de novo) la presenza di tumori multipli consente di effettuare la diagnosi (ad esempio due emangioblastomi oppure un emangioblastoma e un CCR). L'emocromo completo, la misurazione dei metaboliti delle catecolamine urinarie, l'esame delle urine e la citologia urinaria possono svelare la policitemia, il feocromocitoma, le alterazioni delle vie urinarie e il CCR. Gli studi di imaging (RM, TAC e ultrasonografia) possono essere usati per identificare i tumori del SNC, il feocromocitoma, i tumori del sacco endolinfatico, i tumori renali e le cisti renali e pancreatiche. Le diagnosi differenziali si pongono con la neoplasia endocrina multipla, la neurofibromatosi, la malattia renale policistica, la sclerosi tuberosa, la sindrome di Birt-Hogg-Dubé (si vedano questi termini) e le sindromi associate alle mutazioni delle subunità della succinato deidrogenasi (SDHB, SDHC e SDHD). La diagnosi prenatale è possibile con l'analisi molecolare sugli amniociti o sui villi coriali, se la mutazione patogenetica è stata identificata in un membro affetto della famiglia. La consulenza genetica deve essere consigliata ai pazienti e alle loro famiglie. La chirurgia è il punto di forza del trattamento dei tumori associati alla malattia di VHL. La presa in carico deve prevedere il monitoraggio per tutta la vita. La prognosi dipende dalla formazione dei tumori multipli. La CCR è la prima causa di morte nei pazienti con malattia di VHL, seguita dagli emangioblastomi del SNC. L'aspettativa media di vita è stata stimata in 49 anni, ma il monitoraggio e la gestione tempestiva dei tumori riducono la morbilità e la mortalità. *Autore: Prof. E.R. Maher (ottobre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Von Hippel-Lindau
Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO
Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare della malattia di Von Hippel-Lindau (gene VHL)
IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della malattia di Von Hippel-Lindau
Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della malattia di Von Hippel-Lindau (gene VHL)
Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, GENOVA
Dr. BELLONE Emilia, Pr. MANDICH Paola

Diagnosi molecolare della malattia di Von Hippel-Lindau (gene VHL)
Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA
Pr. CASTELLANO Maurizio, Dr. MORI Luigi, Dr. PANAROTTO Alessandra

Diagnosi molecolare della malattia di Von Hippel-Lindau (gene VHL)
IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare della malattia di Von Hippel-Lindau (gene VHL)
Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO
Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Diagnosi molecolare della malattia di Von Hippel-Lindau (gene VHL)
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. PAPI Laura

Diagnosi molecolare della malattia di Von Hippel-Lindau (gene VHL)
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi molecolare della malattia di Von Hippel-Lindau (gene VHL)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Diagnosi molecolare della malattia di Von Hippel-Lindau

Istituto Oncologico Veneto IRCCS, PADOVA
Pr. OPOCHER Giuseppe, Dr. SCHIAVI Francesca

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsatelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA
Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Associazioni

Associazione Italiana Famiglie VHL - ONLUS
AIMEN 1 & 2 - Associazione Italiana Neoplasie Endocrine Multiple di tipo1 e 2 - ONLUS
ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Malattia di Von Recklinghausen

Vedere: Neurofibromatosi, tipo 1

Malattia di von Willebrand

ORPHA903

MIM: 193400

La malattia di von Willebrand (VWD) è una malattia emorragica ereditaria causata da un difetto genetico che determina un'anomalia quantitativa, strutturale o funzionale, del fattore di Willebrand (VWF). La malattia viene classificata in due gruppi principali, in base al deficit del VWF: la forma con un difetto quantitativo parziale (tipo 1) o totale (tipo 3), e la forma con un difetto qualitativo (tipo 2), a sua volta suddivisa in diversi sottotipi (2A, 2B, 2M, 2N; si vedano questi termini). La prevalenza complessiva della VWD è stimata tra 0,1 e 1%, a seconda dei diversi studi; tuttavia la prevalenza della VWD sintomatica, che richiede un trattamento specifico, è stimata tra 1/50.000 e 1/8.500. L'età di esordio è variabile, ed è più precoce nelle forme con grave deficit del VWF. La sintomatologia clinica comprende il sanguinamento, di entità variabile, che può insorgere spontaneamente o durante l'uso di tecniche invasive. Le anomalie di sanguinamento sono di solito caratterizzate da emorragie mucocutanee (epistassi, menorragia etc.), ma nelle forme più gravi possono comparire ematomi e emartrosi. La VWD è causata da mutazioni nel gene VWF (12p13.3), che codifica per la proteina multimerica VWF. La proteina VWF ha una localizzazione plasmatica intrapiastriale e endoteliale e riveste un ruolo essenziale sia nell'adesione delle piastriane all'endotelio del vaso lesionato, che nel trasporto e nella stabilizzazione del fattore VIII (FVIII). La VWD si trasmette di solito con modalità autosomica dominante; tuttavia, le forme 3 e alcuni sottotipi della forma 2 hanno una trasmissione autosomica recessiva. La diagnosi si basa sui test di laboratorio basati sul dosaggio del VWF e del FVIII, utilizzando saggi funzionali e immunologici. La sotto-classificazione della VWD richiede test molto specifici, come lo studio della distribuzione dei multimeri del VWF. Il dosaggio del fattore VWF consente in genere di distinguere la VWD dall'emofilia A (si veda questo termine). Tuttavia, questo test non permette di differenziare la VWD tipo 2N, che richiede indagini più specifiche. Più problematica è la diagnosi differenziale con la sindrome di von Willebrand acquisita (AVWS; si veda questo termine), che si associa a un'altra malattia, e con la VWD ereditaria. Un altro aspetto da considerare nella diagnosi differenziale è che le persone con gruppo sanguigno 0 possono avere livelli di VWF leggermente più bassi. Si raccomanda la consulenza genetica, per informare i pazienti sulla gravità e sui rischi correlati alla malattia e per offrire uno screening a cascata per individuare altri membri affetti nella famiglia. Per le coppie a rischio di avere un figlio affetto dalla forma tipo 3, la consulenza genetica dovrebbe essere eseguita presso un centro multidisciplinare specializzato. La presa

in carico dipende dal tipo della VWD. Il trattamento con la desmopressina è di solito efficace nella prevenzione o nella cura nei casi di sanguinamento anomalo nella VWD tipo 1. Nei pazienti con la malattia tipo 2, la risposta alla desmopressina è variabile e spesso è necessaria una terapia sostitutiva con il VWF purificato dal plasma umano. La desmopressina non è efficace nel trattamento dei pazienti con la forma tipo 3, e pertanto queste persone necessitano di una terapia sostitutiva con il fattore VWF umano purificato, associato, almeno alla prima somministrazione, al FVIII. I pazienti, gestiti presso gli ospedali che dispongono di centri specializzati nell'emostasi e trombosi, presentano una prognosi favorevole anche in presenza delle forme più gravi della malattia. *Autori: Prof. A. Veyradier e Prof. J. Goudemand (febbraio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare e biochimica della malattia di von Willebrand

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Malattia di von Willebrand acquisita

ORPHA99147

La sindrome di von Willebrand acquisita (AVWS) è un difetto della coagulazione, caratterizzato dalle stesse anomalie biologiche della malattia ereditaria di von Willebrand (VWD; si veda questo termine). Si associa a un'altra malattia, di solito nei soggetti anziani che non presentano nella loro anamnesi personale o familiare difetti della coagulazione. La prevalenza è sconosciuta; si tratta tuttavia di una malattia ancora poco diagnosticata, essendo stati documentati poco più di 300 casi. Le perdite ematiche sono simili a quelle della forma ereditaria della malattia (sanguinamento prolungato a seguito di traumi, epistassi, ecchimosi e sanguinamento gastrointestinale associato a angiodisplasia). I tre principali meccanismi patogenici sono: 1) la presenza di anticorpi (inibitori o non inibitori) che formano complessi immuni insieme al fattore di von Willebrand (VWF), causandone l'eliminazione rapida dal circolo (questo è il meccanismo più comune della AVWS associata alle gammopatie monoclonali e alle malattie autoimmuni); 2) assorbimento del VWF da parte di cloni cellulari maligni (meccanismo presente nella AVWS associata alle neoplasie); 3) elevata proteolisi dei multimeri del VWF ad alto peso molecolare in condizioni emoreologiche anomale, secondarie a malfunzionamenti cardiovascolari (come la stenosi della valvola aortica). I test diagnostici più affidabili sono quelli in grado di rilevare i livelli bassi anomali dell'attività del VWF (cofattore ristocetina o analisi della capacità di legare il collagene), in rapporto al livello degli antigeni VWF, evidenziando inoltre un deficit selettivo dei multimeri del VWF ad alto peso molecolare. Deve essere presa in considerazione anche la misurazione dei livelli di propeptidi del VWF, in quanto riflette l'eliminazione rapida e anomala del VWF dal circolo. Tuttavia, nessuno di questi esami consente di differenziare l'AVWS dalla VWS ereditaria. L'individuazione degli anticorpi anti-VWF è patognomica del meccanismo acquisito della carenza di VWF; tuttavia la presenza di questi anticorpi è stata accertata solo nel 14% dei casi sospetti di AVWS. La presenza di proteine monoclonali individuate attraverso l'elettroforesi delle proteine sieriche può essere un segnale della malattia. Quindi, la diagnosi di deficit di VWF acquisito viene posta attraverso l'accertamento dei gravi disturbi della coagulazione e della malattia associata (come le malattie linfoproliferative o mieloproliferative, i tumori solidi, i disturbi immunologici o cardiovascolari). È perciò necessario procedere all'identificazione e poi alla terapia della malattia, prescrivendo di solito corticosteroidi, immunosoppressori, chemioterapia, plasmaferesi o la sostituzione della valvola cardiaca. Quando queste terapie non producono rapidi miglioramenti, si ricorre alla terapia sintomatica per correggere il deficit di VWF, al fine di prevenire e curare il sanguinamento anomalo. La scelta della terapia

dipende dalla fisiopatologia che viene sospettata e dal quadro clinico: immunoglobuline per via endovenosa (in caso di gammapatia IgG monoclonale), desmopressina o concentrati di VWF (anche se può essere necessario fare precedere ogni tipo di intervento dagli studi farmacocinetici, dato che l'emivita del VWF endogeno o esogeno è notevolmente ridotta), concentrati del fattore ricombinante VIII (privo del VWF) o, come ultima soluzione terapeutica, il fattore VII attivato ricombinante. La prognosi dipende dalla malattia associata. *Autori: Prof. A. Veyradier e Prof. J. Goudemand (ottobre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di von Willebrand, tipo 1

ORPHA166078

La malattia di von Willebrand tipo 1 (VWD tipo 1) è una forma di VWD (si veda questo termine) caratterizzata da un difetto della coagulazione associato alla riduzione quantitativa del fattore di Willebrand (fattore di von Willebrand; VWF). La malattia tipo 1 è considerata la forma più frequente, rappresentando il 50-75% dei casi, anche se la sua prevalenza è probabilmente sovrastimata. L'età di esordio delle anomalie del sanguinamento è variabile, e la sintomatologia è più precoce e più grave nei casi che mostrano deficit più importanti del VWF. Le anomalie del sanguinamento consistono di solito in emorragie mucocutanee (menorragia, epistassi, allungamento del tempo di sanguinamento dopo traumi o interventi chirurgici). I sintomi possono essere quantificati applicando un punteggio in base all'entità del sanguinamento. La VWD è causata da mutazioni nel gene VWF (12p13.3). Le anomalie responsabili della VWD tipo 1 determinano di solito una ritenzione intracellulare o una rapida rimozione del VWF dal circolo ematico. Tuttavia, sono state descritte famiglie nelle quali non è stata identificata nessuna mutazione nel gene VWF, suggerendo il coinvolgimento di altri geni. L'unico fattore additivo noto associato alla malattia è il gruppo sanguigno ABO. Nei soggetti con gruppo sanguigno 0, i livelli del VWF sono inferiori del 25-35% rispetto a quelli delle persone con altri gruppi sanguigni. La trasmissione è autosomica dominante a penetranza incompleta. La diagnosi di VWD viene posta in presenza di sanguinamenti nel probando e in almeno un soggetto della famiglia. La diagnosi di laboratorio si basa sul dosaggio quantitativo e funzionale dell'antigene VWF, sul riscontro di valori dell'antigene del 40% inferiori rispetto la norma, in assenza di anomalie nella distribuzione o nella struttura del VWF multimerico. Può anche associarsi un lieve deficit del fattore VIII (FVIII). Data la variabilità dei livelli del VWF (in particolare tra le persone con il gruppo sanguigno 0) e la comparsa di episodi di sanguinamento anomalo nella popolazione generale, può essere difficile distinguere gli individui non affetti da quelli con la VWD tipo 1. Per porre diagnosi di VWD è perciò essenziale sia valutare l'entità del sanguinamento del paziente, mediante applicazione di un punteggio, sia raccogliere l'anamnesi familiare. La consulenza genetica consente di fornire informazioni esaustive ai pazienti e di valutare gli altri membri della famiglia. La terapia si basa sull'uso di farmaci come l'acido tranexamico, per trattare il sanguinamento anomalo e gli estrogeni per la menorragia, da soli o in associazione con una terapia adiuvante. La desmopressina (che induce il rilascio transitorio del VWF endogeno accumulato nelle cellule epiteliali) può essere somministrata nei casi in cui sia necessaria una cura specifica o per la prevenzione. La risposta alla desmopressina nei pazienti con la malattia tipo 1 è di solito buona. La terapia sostitutiva con il VWF purificato dal plasma umano rappresenta un trattamento alternativo nel caso di sanguinamenti massicci, controindicazione alla desmopressina, scarsa risposta alla desmopressina e insorgenza di tachifilassi. La VWD tipo 1 in genere non mette a repentaglio la vita e neppure causa disabilità funzionali. *Autore: Dott. E. Fressinaud (febbraio 2009)*.

Vedere: Malattia di von Willebrand

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Malattia di von Willebrand, tipo 2

ORPHA166081

MIM: 613554

La malattia di von Willebrand tipo 2 (VWD tipo 2) è una forma di VWD (si veda questo termine) caratterizzata da un difetto della coagulazione associato a deficit qualitativo e anomalie funzionali del fattore di Willebrand (fattore di von Willebrand; VWF). La malattia tipo 2 rappresenta dal 20 al 45% di tutti i casi di VWD. L'età di esordio dei sanguinamenti è variabile, ed è più precoce nei casi con deficit gravi del VWF. Sono stati descritti 4 sottotipi della forma 2 (tipo 2A, 2B, 2M e 2N; si vedano questi termini). Tre sottotipi si associano ad anomalie nell'interazione del VWF con le piastrine e/o con il sottoendotelio, e sono causate da difetti della multimerizzazione del VWF (tipo 2A), aumento dell'affinità del VWF per le piastrine (tipo 2B), riduzione dell'affinità del VWF per le piastrine (tipo 2M). Il quarto sottotipo (tipo 2N) è dovuto a una riduzione dell'affinità del VWF con il fattore VIII (FVIII). I sottotipi 2A, 2B e 2M sono caratterizzati da sintomi mucocutanee (menorragia, epistassi, emorragie gastrointestinali etc.). Nel sottotipo 2N, nel quale le interazioni tra le piastrine e le pareti dei vasi sono di solito normali e il deficit del FVIII è generalmente modesto, le anomalie del sanguinamento spontaneo sono meno frequenti rispetto agli altri sottotipi. Tuttavia, aumenta il rischio di sanguinamento anomalo dopo tecniche invasive in tutti i sottotipi della forma 2. Le mutazioni nel gene VWF (12p13.3), che causano la VWD tipo 2, coinvolgono specifici domini funzionali della proteina VWF. La trasmissione è autosomica dominante nella maggior parte dei sottotipi della forma 2. Tuttavia, alcune varianti del sottotipo 2A e il sottotipo 2N, vengono trasmesse con modalità autosomica recessiva. La diagnosi dei sottotipi 2A, 2B e 2M viene sospettata in presenza di una notevole riduzione dei livelli funzionali di VWF, maggiore rispetto ai livelli dell'antigene VWF. La discrepanza tra i livelli funzionali del VWF e i livelli dell'antigene VWF permette inoltre di distinguere il tipo 2 dalle altre forme di VWD (VWD tipo 1 e 3; si vedano questi termini). Tuttavia, per diagnosticare il sottotipo esatto della VWD tipo 2 è necessario utilizzare indagini di laboratorio più specifiche (analisi della struttura e della distribuzione dei multimeri). I sottotipi 2A, 2B e 2M possono essere differenziati dalla sindrome di von Willebrand acquisita (AVVWS; si veda questo termine) sia clinicamente (esordio degli episodi di sanguinamento in età giovanile, storia familiare della malattia e assenza di una patologia concomitante), sia con l'analisi molecolare (mutazione nel gene VWF). La diagnosi del tipo 2N viene sospettata quando i livelli del FVIII sono marcatamente più ridotti rispetto a quelli del VWF. La diagnosi del sottotipo 2N può essere confermata solo con saggi che legano il fattore VIII. Questi saggi di legame, in associazione all'analisi molecolare del gene VWF, differenziano la VWD tipo 2N dall'emofilia A (si veda questo termine). La consulenza genetica consente di fornire informazioni esaustive ai pazienti e di valutare gli altri membri della famiglia. La terapia si basa sull'uso di alcuni farmaci, come l'acido tranexamico per il trattamento del sanguinamento anomalo e gli estrogeni per la menorragia, da soli o in associazione a una terapia adiuvante. La risposta alla desmopressina è variabile, a seconda del sottotipo della forma 2, in quanto il VWF endogeno, rilasciato dalle cellule endoteliali dopo trattamento, presenta le stesse anomalie funzionali del VWF plasmatico. La desmopressina è controindicata nei pazienti con sottotipo 2B. La terapia sostitutiva con il VWF purificato dal plasma umano è un trattamento curativo o preventivo nei confronti delle anomalie del sanguinamento. La prognosi, anche delle forme più gravi, è favorevole per i pazienti trattati presso centri ospedalieri specializzati in emostasi e trombosi. *Autore: Dott. E. Fressinaud (febbraio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di von Willebrand tipo 2

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO
Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Malattia di von Willebrand, tipo 2A

ORPHA166084

MIM: 613554

La malattia di von Willebrand tipo 2A (VWD tipo 2A) è un sottotipo della VWD tipo 2 (si veda questo termine), caratterizzata da un difetto della coagulazione associato a una riduzione dell'affinità del fattore di Willebrand (fattore di von Willebrand; VWF) per le piastrine e il sottoendotelio. La malattia è dovuta a un deficit dei multimeri ad alto peso molecolare della VWF e si manifesta con anomalie del sanguinamento a livello mucocutaneo (menorragia, epistassi, emorragie gastrointestinali, etc.). La VWD tipo 2A è causata dalle mutazioni nel gene VWF e sono state identificate quattro varianti (2A, 2C, 2D, 2E), anche se le implicazioni cliniche di tale eterogeneità non sono ancora chiare. La trasmissione è verosimilmente autosomica dominante (2A, 2E) o recessiva (2C, 2D). *Autore: Dott. E. Fressinaud (febbraio 2009)*.

Vedere: Malattia di von Willebrand, tipo 2

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Malattia di von Willebrand, tipo 2B

ORPHA166087

MIM: 613554

La malattia di von Willebrand tipo 2B (VWD tipo 2B) è un sottotipo della VWD tipo 2 (si veda questo termine), caratterizzata da un difetto della coagulazione associato ad un aumento dell'affinità del fattore di Willebrand (fattore di von Willebrand; VWF) per le piastrine. Tale anomalia determina legami spontanei dei multimeri ad alto peso molecolare del VWF alle piastrine, con conseguente rapida clearance dal plasma sia delle piastrine (aumento del rischio di trombocitopenia), che dei multimeri ad alto peso molecolare della VWF. La malattia si manifesta con sanguinamenti anomali a livello mucocutaneo (menorragia, epistassi, emorragie gastrointestinali etc.). La malattia è causata da mutazioni nel gene VWF e la trasmissione è autosomica dominante. *Autore: Dott. E. Fressinaud (febbraio 2009)*.

Vedere: Malattia di von Willebrand, tipo 2

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Malattia di von Willebrand, tipo 2M

ORPHA166090

MIM: 613554

La malattia di von Willebrand tipo 2M (VWD tipo 2M) è un sottotipo della VWD tipo 2 (si veda questo termine), ed è caratterizzata da un difetto della coagulazione associato a una diminuzione dell'affinità del fattore di Willebrand (fattore di von Willebrand; VWF) per le piastrine e per il sottoendotelio, in assenza di un deficit dei multimeri ad alto peso molecolare del VWF. La malattia si manifesta con sanguinamenti anomali a livello mucocutaneo (menorragia, epistassi, emorragie gastrointestinali etc.). La VWD tipo 2M è causata da mutazioni nel gene VWF e la trasmissione è autosomica dominante. *Autore: Dott. E. Fressinaud (febbraio 2009)*.

Vedere: Malattia di von Willebrand, tipo 2

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Malattia di von Willebrand, tipo 2N

ORPHA166093

MIM: 613554

La malattia di von Willebrand tipo 2N (VWD tipo 2N) è un sottotipo della VWD tipo 2 (si veda questo termine), ed è caratterizzata da un difetto della coagulazione associato a un cospicuo aumento dell'affinità del fattore di Willebrand (fattore di von Willebrand; VWF) per il fattore VIII (FVIII). In questo sottotipo della VWD, le anomalie del sanguinamento sono

molto meno frequenti rispetto alle altre forme della malattia. La diagnosi viene confermata dalla significativa riduzione o dall'assenza della capacità di legame del VWF al FVIII. Il saggio di legame del fattore VIII permette di distinguere la VWD tipo 2N dall'emofilia A (si veda questo termine). La VWD tipo 2N è causata da mutazioni nel gene VWF e la trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Fressinaud (febbraio 2009)*.

Vedere: Malattia di von Willebrand, tipo 2

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Malattia di von Willebrand, tipo 3

ORPHA166096

La malattia di von Willebrand tipo 3 (VWD tipo 3) è la forma più grave della VWD (si veda questo termine), ed è caratterizzata da un difetto della coagulazione associato alla completa o quasi completa mancanza del fattore di Willebrand (fattore di von Willebrand; VWF) nel plasma e nei compartimenti cellulari, con conseguente grave deficit del fattore VIII plasmatico (FVIII). La malattia tipo 3 è la più rara tra le VWD, rappresentando meno del 5% di tutti i casi. L'incidenza annuale varia nei diversi Paesi da 1/2.000.000 a 1/350.000 in Europa e negli Stati Uniti, con una stima di circa 1/500.000 nei Paesi a più elevata consanguineità. L'esordio di solito avviene nel periodo neonatale o nell'infanzia. Le anomalie del sanguinamento sono soprattutto caratterizzate da emorragie mucocutanee (epistassi, menorragia, emorragie postpartum, sanguinamenti gastrointestinali etc.) e sanguinamenti prolungati dopo interventi chirurgici. Analogamente ai pazienti affetti da emofilia, quelli con VWD tipo 3 possono sviluppare ematomi e ematrosi a causa del grave deficit del FVIII. Sono descritte anche emorragie cerebrali. La malattia è causata da mutazioni omozigoti (in caso di consanguineità) o eterozigoti composte (per lo più ampie mutazioni o mutazioni missenso) nel gene VWF (12p13.3), che portano alla sintesi di una proteina tronca o al silenziamento allelico. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sull'impossibilità di individuare il VWF, utilizzando tutte le tecniche disponibili (compresi i saggi funzionali e immunologici e l'elettroforesi su gel di agarosio), in associazione con un deficit secondario di FVIII, con una riduzione compresa tra l'1 e il 10%, rispetto ai livelli normali. La diagnosi differenziale con la sindrome di von Willebrand acquisita (AVWS; si veda questo termine) è ovvia, considerato l'esordio precoce dei sintomi emorragici nella forma ereditaria e le differenze nei risultati dei test di laboratorio (nella AVWS i livelli dell'antigene VWF sono misurabili e i residui dei multimeri sono visibili su gel di agarosio). Inoltre, la VWD tipo 3 si differenzia di solito facilmente dalle altre forme ereditarie di VWD. La consulenza genetica è importante per chiarire i rischi correlati alla malattia e le strategie della presa in carico, e dovrebbe anche consentire di identificare i familiari portatori della mutazione che causa la malattia. La diagnosi prenatale può essere offerta in caso di gravidanza ai genitori che hanno già avuto un figlio affetto dalla VWD tipo 3 o alle coppie consanguinee con storia familiare positiva per la VWD. La diagnosi della malattia è più agevole presso centri multidisciplinari specializzati e quando le mutazioni responsabili della malattia nella famiglia sono già state identificate. I pazienti con la VWD tipo 3 sono resistenti alla desmopressina e pertanto il principale trattamento curativo o preventivo consiste nella terapia sostitutiva con VWF purificato da plasma umano associato, almeno alla prima iniezione, al fattore VIII. Alcuni pazienti (7,5-9,5% dei casi) sviluppano alloanticorpi contro il VWF, rendendo inefficace il trattamento sostitutivo e determinando una risposta anafilattica associata alla formazione di immunocomplessi. In questi casi, dovrebbero essere considerati trattamenti alternativi come le infusioni continue di fattore VIII ricombinante o di fattore VII attivato ricombinante. Nei pazienti con episodi di sanguinamento ricorrenti, possono essere necessarie terapie di profilassi a lungo termine, con iniezioni periodiche di VWF purificato umano. La VWD tipo 3 è la forma più grave della VWD e, in assenza di una presa

in carico appropriata presso centri ospedalieri specializzati in emostasi e trombosi, gli episodi possono mettere a rischio la vita del paziente o condurre a disabilità funzionali. *Autore: Dott. E. Fressinaud (febbraio 2009)*.

Vedere: Malattia di von Willebrand

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Malattia di Wagner

ORPHA898

MIM: 143200

La malattia di Wagner è una rara degenerazione vitreoretinica ereditaria caratterizzata da alterazioni del corpo vitreo con miopia, cataratta, atrofia corioretinica e distacco regmatogeno o trazionale della retina periferica. Sono stati descritti circa 100 pazienti con malattia di Wagner appartenenti solo a poche famiglie. I pazienti affetti mostrano tipicamente miopia lieve o moderata e solo pochi presentano miopia grave. La malattia ha esordio nell'adolescenza con cecità notturna progressiva e restrizione del campo visivo. La cataratta presenile è una causa frequente di ridotta acuità visiva centrale. Le caratteristiche tipiche della malattia sono la presenza di una cavità al centro del corpo vitreo e tipiche alterazioni alla periferia, con condensazioni fibrillari, strie avascolari e velature. La retina periferica è colpita progressivamente da alterazioni della pigmentazione e da atrofia corioretinica. Una caratteristica comune di solito attribuibile alla trazione periferica della retina, è un disegno anormale dei vasi centrali retinici che appaiono stirati (a volte descritti come papilla invertita), e eventualmente pseudoesotropia dovuta ad una fovea ectopica. Il distacco di retina è una complicanza relativamente comune nella malattia di Wagner, con un tasso di incidenza variabile dal 7 al 50%. In alcuni pazienti il distacco di retina regmatogeno è causato da lembi beanti o buchi atrofici e si riscontra in giovane età. Il distacco di retina trazionale è più frequente, e si presenta in pazienti di mezza età. In alcuni si osserva la disgenesia dell'angolo della camera anteriore. La malattia di Wagner è una malattia del tessuto connettivo che colpisce il collagene e si associa alle mutazioni del gene *VCAN* o *CSPG2* (5q13-q14). *VCAN* codifica per il proteoglicano condroitin solfato-2, detto anche versicano. Il versicano costituisce il 5-15% del totale delle proteine contenute nell'umore vitreo. È un grande proteoglicano che forma ampi complessi legandosi all'acido ialuronico e alle altre molecole strutturali del corpo vitreo. La vitreoretinopatia erosiva (ERVR), in origine descritta come una entità clinica distinta, è una malattia allelica, dal momento che è stata trovata la stessa mutazione intronica in *CSPG2* in 1 famiglia con ERVR e in 4 famiglie con malattia di Wagner. La malattia di Wagner si trasmette con modalità autosomica dominante con penetranza quasi completa ma espressività variabile. La diagnosi si basa sulle caratteristiche cliniche. L'analisi molecolare delle mutazioni conferma la diagnosi. La diagnosi differenziale si pone con la malattia di Stickler, la malattia di Goldmann Favre, la vitreoretinopatia essudativa familiare, la vitreo coroidoretinopatia autosomica dominante (ADVIRC), la vitreoretinopatia autosomica recessiva (si vedano questi termini) e la malattia di Jansen. Si dovrebbero eseguire regolari visite oftalmologiche. Le rotture della retina senza distacco sono trattate con laser-terapia profilattica o criocoagulazione. Per il distacco di retina regmatogeno nei pazienti giovani, si fa ricorso alla chirurgia della sclera o, meno frequentemente, alla vitrectomia. Il distacco di retina trazionale nei pazienti di mezza età o negli anziani richiede spesso procedure combinate. La cataratta presenile è trattata con facoemulsificazione e impianto di una lente artificiale intraoculare. La prognosi sembra essere moderata. Nella prima famiglia descritta da Wagner, circa il 50% dei membri affetti aveva mantenuto un'acuità visiva maggiore di 20/40 a più di 60 anni di età. *Autore: Dott. C. Amstutz (luglio 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Weber-Christian (WCD)

Vedere: Panniculite nodulare non suppurativa

Malattia di Werdnig-Hoffmann

Vedere: Atrofia muscolare spinale prossimale, tipo 1

Malattia di Westphal

Vedere: Paralisi periodica ipokaliemica

Malattia di Whipple

ORPHA3452

La malattia di Whipple (WD) è una patologia da infezione cronica, nella quale quasi tutti gli organi possono essere invasi da un batterio bastoncelliforme, il *Tropheryma whipplei*. L'incidenza nei Paesi dell'Europa centrale è inferiore a 1 per milione all'anno. Il quadro clinico è variabile. Alcuni sintomi sono frequenti anche se non sono presenti necessariamente in tutti i pazienti: perdita di peso, poliartrite, diarrea/malassorbimento, febbre, linfadenopatia, valvulopatia cardiaca, endocardite negativa all'esame colturale, pleurite, malattia infiammatoria dell'occhio e tenosinovite recidivante. In alcuni casi possono essere presenti sintomi cerebrali complessi (comprese le disfunzioni cognitive, l'oftalmoplegia e il mioclono). Il *Tropheryma whipplei* è stato osservato negli impianti di depurazione delle acque di scarico e viene espulso attraverso le feci dai portatori sani e dai lavoratori degli impianti. Le circostanze che favoriscono l'infezione non sono note, ma si sospetta una predisposizione immunologica acquisita o genetica. Il "gold standard" per la diagnosi della WD è il riconoscimento istologico, da parte di un patologo esperto, dei batteri bastoncelliformi fagocitati o liberi, attraverso la colorazione acida periodico-reattiva di Schiff (PAS) nei macrofagi della mucosa duodenale o di altri tessuti. Possono essere ottenuti risultati falsi positivi e falsi negativi. La diagnosi nei tessuti extraintestinali deve essere accertata con la reazione a catena della polimerasi (PCR), positiva al *Tropheryma whipplei*. Dato che la maggior parte dei pazienti affetti da WD con liquido cerebrospinale (LCS) infetto è asintomatica al momento della diagnosi, il LCS deve essere esaminato e valutato in relazione alla WD in tutti i pazienti prima della terapia antibiotica. La diagnosi differenziale si pone con la poliartrite sieronegativa, la spondilite anchilosante, l'endocardite con esame colturale negativo, la vasculite, la sindrome da malassorbimento, il linfoma, la malattia cerebrovascolare, la demenza, l'infezione da HIV, la micobatteriosi atipica e la sarcoidosi (si vedano questi termini). Il trattamento consiste, all'inizio, nella somministrazione di antibiotici per endovena, seguita da 12 mesi di terapia antibiotica di mantenimento. Di solito dà buoni risultati, anche se possono verificarsi delle ricadute. La WD non trattata è inesorabilmente progressiva e conduce al decesso per deperimento o/e per coinvolgimento del sistema nervoso centrale. *Autore: Prof. G.E. Feurle (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia di Willebrand

Vedere: Malattia di von Willebrand

Malattia di Willebrand, tipo 1

Vedere: Malattia di von Willebrand, tipo 1

Malattia di Willebrand, tipo 2

Vedere: Malattia di von Willebrand, tipo 2

Malattia di Willebrand, tipo 3

Vedere: Malattia di von Willebrand, tipo 3

Malattia di Wilson

ORPHA905

MIM: 277900

La malattia di Wilson è una condizione estremamente rara, caratterizzata da un accumulo tossico di rame, soprattutto nel fegato e nel sistema nervoso centrale. La trasmissione è autosomica recessiva. L'incidenza stimata in Francia è compresa tra 1/30.000 e 1/100.000 nuovi casi per anno. La prevalenza è di 1/25.000. I pazienti sintomatici possono presentare forme epatiche, neurologiche o psichiatriche. La diagnosi si basa sulla presentazione clinica e fenotipica della malattia e sul riscontro del difetto genetico correlato. La malattia è dovuta a una mutazione omozigote nel gene ATP7B, localizzato sul cromosoma 13. L'identificazione del gene-malattia ha permesso di migliorare la comprensione del metabolismo citosolico del rame e la sua relazione con la sintesi della ceruloplasmina. La malattia può essere trattata efficacemente con la terapia chelante e con lo zinco. Il trapianto di fegato è indicato nei pazienti con epatite fulminante o in quelli che presentano una progressione della disfunzione epatica, indipendentemente dalla terapia farmacologica. *Autore: Dott. J.Ch. Duclos-Vallée (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della malattia di Wilson

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi molecolare della malattia di Wilson

Azienda Ospedaliera San Paolo, MILANO
Dr. BIONDI Maria Luisa, Pr. MELZI D'ERIL Gian Vico

Diagnosi molecolare della malattia di Wilson (gene ATP7B)

Ospedale "R. Binaghi", CAGLIARI
Pr. CARCASSI Carlo, Dr. ORRÙ Sandro

Diagnosi molecolare della malattia di Wilson

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. LEPORI Maria Barbara, Dr. LOUDIANOS Georgios, Dr. ZAPPU Antonietta

Diagnosi molecolare della malattia di Wilson (gene ATP7B)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO
Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolare della malattia di Wilson (gene ATP7B)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

Associazione Nazionale Malattia di Wilson

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Malattia di Wolman

ORPHA75233

MIM: 278000

La malattia di Wolman rappresenta il più grave quadro clinico da deficit di lipasi acida lisosomiale. I fenotipi più moderati fanno tutti riferimento a una malattia da accumulo degli esteri del colesterolo (si veda questo termine). L'enzima della lipasi acida riveste un ruolo essenziale nell'idrolisi lisosomiale sia del colesterolo esterificato che dei trigliceridi di origine lipoproteica. Nelle forme più rare di deficit di lipasi acida associata alla malattia di Wolman, questi lipidi si accumulano in molti tessuti. Sono stati descritti circa 50 casi. La malattia può a volte presentarsi nel feto (epatomegalia, ascite, surreni calcificati), ma l'esordio si verifica tipicamente nelle prime settimane di vita con una distensione addominale e un'epatosplenomegalia grave o significativa (che può presentarsi nel periodo neonatale) e a volte un'ascite. La presenza di surreni calcificati (visibili nelle radiografie) è un segno caratteristico quasi sempre costante. I mielogrammi rivelano la presenza di istiociti schiumosi ma non offrono una diagnosi specifica. I bambini presentano significati-

vi disturbi digestivi (vomito e diarrea con steatorrea) che possono causare un arresto improvviso della crescita ponderale e un deterioramento psicomotorio progressivo in assenza di segni neurologici specifici. In seguito si manifestano grave anemia e cachessia. Pochi bambini superano l'anno di vita. La trasmissione della malattia è autosomica recessiva. Provocano il deficit enzimatico le mutazioni del gene della lipasi acida (LIPA or LAL), localizzato in 10q24-q25. La diagnosi può essere rapidamente confermata misurando l'attività enzimatica sui leucociti (o sui fibroblasti) che rivela un deficit quasi totale. La diagnosi prenatale può essere effettuata con il dosaggio enzimatico o l'analisi molecolare sui villi coriali. Al momento non esiste un trattamento specifico per la malattia di Wolman. Tuttavia, in due casi, il trapianto molto precoce di sangue del cordone e di midollo osseo hanno dato buoni risultati al follow-up di 4 anni. Sebbene la sostituzione dell'enzima e la terapia genetica abbiano dato risultati promettenti sui topi knock-out, questi tipi di studi non possono essere necessariamente ricondotti alla malattia di Wolman, in quanto il fenotipo del topo è più vicino a quello della malattia da accumulo degli esteri del colesterolo. *Autore: Dott. M.T. Vanier (gennaio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della malattia di Wolman

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Pr. BERTINI Enrico

Diagnosi biochimica della malattia di Wolman

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Malattia ereditaria con eritroblasti polinucleati e test positivo alla lisi nel siero acidificato (HEMPAS)

Vedere: Anemia diseritropoietica congenita, tipo 2

Malattia familiare del soprassalto

Vedere: Ipereksplessia ereditaria

Malattia familiare di Alzheimer

Vedere: Malattia di Alzheimer, autosomica dominante, a esordio precoce

Malattia Gaucher-simile

Vedere: Malattia di Gaucher - oftalmoplegia - calcificazioni cardiovascolari

Malattia Huntington-simile 1

ORPHA157941

MIM: 603218

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia Huntington-simile 1 (gene PRNP)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Malattia Huntington-simile 2

ORPHA98934

MIM: 606438

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Huntington e della malattia Huntington-simile tipo 1 e tipo 2 (geni IT15, PRNP, JPH3)

CNR, FRASCATI (RM)

Pr. FRONTALI Marina

Diagnosi molecolare della malattia Huntington-simile 2 (gene JPH3)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Malattia immunoneurologica legata all'X

ORPHA2571

MIM: 300076

La malattia immunoneurologica legata all'X è caratterizzata da immunodeficienza e disturbi neurologici nelle femmine e morte precoce nei maschi. La sindrome è stata descritta in una sola famiglia con nove soggetti affetti (cinque maschi e quattro femmine) su due generazioni. Le femmine sintomatiche presentavano debolezza muscolare dei muscoli prossimali a progressione lenta, iperreflessia degli arti inferiori e dell'arco plantare, marcato ipertonismo dei muscoli degli arti inferiori, ipofunzione della vescica, ridotta visione notturna e frequenti infezioni seno-polmonari associate a deficit di IgG2. Nei maschi il peso alla nascita era ridotto e l'ipotonia grave aveva portato alla morte già nel periodo neonatale. Si ritiene che la trasmissione sia dominante legata all'X. Il gene-malattia è stato mappato in Xq26-qter. La sindrome deve essere differenziata dalla paraplegia spastica ereditaria nelle femmine e dalle altre cause di ipotonia neonatale grave nei maschi. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2009)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Malattia immunoproliferativa dell'intestino tenue

ORPHA103915

La malattia immunoproliferativa dell'intestino tenue (IPSID) è una patologia da malassorbimento, classificata come un sottotipo di linfoma del tessuto linfoide associato alle mucose (MALT), ed è al momento il termine usato per comprendere il linfoma Mediterraneo e la malattia da catene alfa (alfa-CD). La prevalenza non è nota ma l'incidenza è in diminuzione, forse a seguito del miglioramento dello stato socioeconomico e delle condizioni sanitarie nei Paesi in via di sviluppo. La maggior parte dei casi è riportata in Israele, nel Nord Africa, e in altri Paesi del Medio Oriente e del Mediterraneo, ma alcuni casi sono stati descritti anche nel subcontinente indiano, nell'Africa estremo-orientale, centrale e subsahariana e nel Centro e Sud America. La IPSID riguarda principalmente gli adulti. È clinicamente caratterizzata da diarrea grave, perdita di peso, dolore addominale e altri sintomi del malassorbimento. Sono stati identificati 3 stadi patologici tipici: A) infiltrazione mucosa linfoproliferativa diffusa, densa, apparentemente benigna, classificata come 1) plasmacitica pura o 2) linfoplasmacitica mista; B) infiltrazione della mucosa con linfoma immunoblastico circoscritto dell'intestino e/o dei linfonodi mesenterici e C) linfoma immunoblastico diffuso con o senza infiltrazione linfoplasmacellulare apparentemente benigna. La IPSID può essere divisa ancora in 3 sottogruppi, dipendenti dal tipo di immunoglobulina (Ig) sintetizzate dalle cellule in proliferazione: 1) alfa-CD: la forma più comune di IPSID con sintesi e secrezione di catene pesanti alfa; 2) alfa-CD non secretoria: la IPSID con sintesi ma senza secrezione di catene pesanti alfa; 3) non alfa-CD: la IPSID con sintesi e/o secrezione di altre Ig monoclonali, catene leggere libere o IgA policlonali. La IPSID, come il linfoma MALT gastrico, sembra avere un'etiologia infettiva e l'espansione cellulare clonale deriva dalla stimolazione antigenica cronica. La traslocazione oncogenica nei pazienti alfa-CD può risultare

dalla delezione o dalla duplicazione del DNA durante l'ipermutazione somatica. Sebbene gli agenti infettivi putativi non siano di solito noti, recenti studi hanno identificato l'associazione tra la IPSID e l'infezione da *Helicobacter pylori* o *Campylobacter jejuni*. La diagnosi è confermata dall'immuno-elettroforesi sierica per le catene alfa libere, dall'esame istologico dell'intestino tenue, e dalla laparotomia esplorativa. La diagnosi differenziale si pone con le sindromi da malassorbimento, le malattie infiammatorie croniche dell'intestino e le altre forme di linfoma. È stato proposto il seguente schema di trattamento: trattamento di prima linea con tetracicline e metronidazolo per pazienti con malattia in stadio precoce, seguito dalla chemioterapia con CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisolone), se non si verificano miglioramenti marcati dopo un ciclo di 6 mesi di antibiotici o completa remissione entro 12 mesi. La chemioterapia con antibiotici come trattamento di prima linea è raccomandata per i pazienti con malattia avanzata all'esordio. Più recentemente, combinazioni chemioterapeutiche che comprendono COP (ciclofosfamide, vincristina, prednisolone), MOPP (mostarda nitrogena, vincristina, prednisolone, procarbazine), e BACOP (bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, prednisolone), oltre all'irradiazione addominale, sono state usate soprattutto per lo stadio B e C della malattia. Terapie di supporto, come l'infusione endovena di minerali e albumina, e la nutrizione parenterale totale, sono utili. Il trattamento conservativo prolungato con tetracicline è consigliato per evitare le recidive. In generale, la prognosi dell'IPSID è poco buona e la morbilità è elevata. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è 67%. Non è disponibile follow-up a lungo termine dei pazienti sopravvissuti ma sono pochi i casi di sopravvivenza a lungo termine che possano considerarsi guariti. *Autore: Prof. J.K. Triantafyllidis (giugno 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia infiammatoria multisistemica a esordio neonatale

Vedere: Sindrome CINCA

Malattia infiammatoria multisistemica infantile

Vedere: Sindrome CINCA

Malattia interstiziale del polmone

Vedere: Fibrosi polmonare idiopatica

Malattia linfoproliferativa legata all'X

ORPHA2442

MIM: 300635

La malattia linfoproliferativa legata all'X è un'immunodeficienza ereditaria caratterizzata, nella maggior parte dei casi, da una risposta immunitaria inadeguata all'infezione del virus Epstein-Barr (VEB). La prevalenza è stimata in 1/1.00.000. L'infezione del virus Epstein-Barr può dare origine a una delle seguenti malattie: mononucleosi infettiva fulminante, sindrome da attivazione macrofagica o linfocitocitosi emofagocitica (HLH; si veda questo termine), e/o ipogammaglobulinemia progressiva e/o linfomi. La linfocitocitosi emofagocitica è una complicazione potenzialmente fatale, dovuta all'attivazione e all'eccessiva proliferazione delle cellule T e dei macrofagi, che si manifesta con febbre, epatosplenomegalia e linfadenopatia. Successivamente possono evidenziarsi coagulopatia, disfunzione del sistema nervoso centrale, insufficienza multiorgano. In casi rari, sono stati osservati anemia aplastica e vasculite linfocitica. In alcuni casi è stato osservato lo stesso fenotipo, in assenza del virus di Epstein-Barr. La trasmissione è recessiva legata all'X. Nel 60% dei casi il gene-malattia codifica per le proteine SAP (signaling lymphocyte activation molecule (SLAM)-associated protein), che regolano l'attivazione dei linfociti T. In 3 famiglie senza mutazioni del gene

SH2D1A, sono state identificate le mutazioni del gene che codifica per la proteina XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis), definita anche BIRC4. Il deficit di espressione di XIAP si associa a un aumento dell'apoptosi dei linfociti da stimoli diversi. I pazienti affetti da deficit di SAP e XIAP presentano una riduzione del numero dei linfociti T Natural Killer (cellule NKT): questo suggerirebbe che le cellule NKT abbiano un ruolo chiave nella risposta immunitaria a EBV. La diagnosi definitiva si basa sull'analisi genetica. Le diagnosi differenziali si pongono con le altre forme ereditarie di HLH (linfocitocitosi familiare) e con l'HLH acquisita dopo infezione da EBV. È possibile la diagnosi prenatale mediante analisi molecolari nelle famiglie nelle quali è nota la mutazione patogenetica. L'unico trattamento per la malattia linfoproliferativa legata all'X (deficit di SAP o XIAP) è l'allograft di cellule staminali ematopoietiche. Il trattamento della HLH richiede l'uso dei corticosteroidi, la chemioterapia con VP16 (cf protocollo HLH-2004) o globuline antitumorali. L'anticorpo anti-CD20 (Rituximab) può essere usato per ridurre il carico virale di EBV e, indirettamente, l'attivazione dei linfociti T. La prognosi dipende dalla comparsa di complicazioni, come i linfomi e la linfocitocitosi emafagocitica. *Autore: Prof. A. Fisher (novembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia linfoproliferativa legata all'X

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare della malattia linfoproliferativa legata all'X

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della malattia linfoproliferativa legata all'X (gene SH2D1A)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Speciali Civili, BRESCIA

Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele, Dr. SAVOLDI Gianfranco

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Malattia linfoproliferativa post-trapianto ORPHA70568

La malattia linfoproliferativa post-trapianto (PTLD) descrive un gruppo eterogeneo di malattie linfoproliferative che si manifestano nel corso della terapia immunosoppressiva successiva al trapianto, che variano dalla proliferazione benigna policlonale dei linfociti B ai linfomi maligni. La prevalenza media della PTLD nella popolazione generale è 1/3.800. Tra i pazienti trapiantati, la prevalenza varia a seconda dell'organo trapiantato e dell'agente immunosoppressivo utilizzato. È più elevata nella popolazione pediatrica, probabilmente in relazione all'assenza di una precedente esposizione al virus di Epstein-Barr. Infatti, la patogenesi della PTLD, spesso, è strettamente correlata a un'infezione da parte di questo virus. La malattia linfoproliferativa può essere localizzata oppure generalizzata e può coinvolgere l'organo trapiantato. Dal momento che i sintomi iniziali come la febbre, il malessere e la perdita di peso non sono specifici, la PTLD dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti che ricevono un trapianto. Negli ultimi anni è stato osservato un aumento della sopravvivenza dei pazienti attraverso le misure di profilassi (prevenzione dell'infezione da virus di Epstein-Barr nei pazienti sieronegativi) e di terapia (gestione dell'immunosoppressione); tuttavia, la definizione delle modalità di gestione dei pazienti con PTLD necessita ancora di essere chiarita. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Malattia mediata da anticorpi anti-membrana basale del glomerulo renale

Vedere: Sindrome di Goodpasture

Malattia mista del tessuto connettivo

ORPHA809

La malattia mista del tessuto connettivo (MCTD) è una malattia rara del tessuto connettivo caratterizzata dalla combinazione tra i segni clinici del lupus eritematoso sistemico (LES), della sclerosi sistemica (SS), della polimiosite (PM) (si vedano questi termini) e/o dell'artrite reumatoide (AR). La prevalenza esatta di MCTD non è nota, fatta eccezione per il Giappone dove è stimata in 1/37.000. La MCTD è stata osservata in tutti i gruppi etnici con un rapporto femmina/maschio di circa 10:1. L'esordio di solito avviene tra i 15 e 35 anni. Sono comuni il fenomeno di Raynaud (si veda questo termine), l'artralgia/artrite, le mani gonfie con dita paffute, la sclerodattilia e la miosite. Alcuni pazienti possono presentare ipomobilità dell'esofago, irritazioni cutanee simili al lupus o alla dermatomiosite, nevralgia del trigemino, pleurite, pericardite e/o ipertensione polmonare. In presenza di vampate sono stati osservati sintomi non specifici come la fatica, il malessere generale o l'ipertermia (che dovrebbero sempre suggerire un'infezione in atto). La causa esatta della MCTD non è ancora nota, anche se nei pazienti è stata osservata una risposta immunitaria anomala dei linfociti B e T contro gli autoantigeni che hanno subito delle modificazioni apoptotiche. La maggior parte dei pazienti presenta titoli elevati (spesso >1:1.000) di autoanticorpi anti-U1-ribonucleoproteina (RNP) e anti-U1-70 kd. La diagnosi di MCTD si basa sui segni clinici che ricordano il LES, la SS, la PM o l'AR (o in presenza di altre caratteristiche cliniche sovrapponibili nei pazienti affetti da una malattia definita del tessuto connettivo) e sui risultati delle analisi del sangue che dimostrano la presenza di titoli elevati di autoanticorpi anti-U1-RNP, con valori normali di anticorpi specifici per le altre malattie del tessuto connettivo (fatta eccezione per gli anticorpi anti-SSA e/o anti-SSB in caso di sindrome di Sjögren secondaria; si vedano questi termini). Le diagnosi differenziali si pongono con le altre malattie del tessuto connettivo come il LES, la SS, la PM e/o l'AR, e con altre malattie sistemiche come la sarcoidosi, la periarterite nodosa o la malattia di Still (si vedano questi termini). La presa in carico della MCTD è simile a quella delle altre analoghe malattie del tessuto connettivo. I farmaci antinfiammatori non steroidei, gli antimalarici o i corticosteroidi a basso dosaggio sono efficaci nelle forme cliniche minori o lievi, mentre i corticosteroidi (circa 0.5-1mg/kg/die) sono efficaci nei quadri clinici moderati-gravi. Devono essere somministrate alte dosi di corticosteroidi, integrati con gli immunosoppressori nel caso di grave coinvolgimento viscerale. È molto importante anche il trattamento sintomatico (ad esempio per il fenomeno di Raynaud). La MCTD è una malattia cronica recidivante-remitte. Il tasso complessivo di sopravvivenza a 10 anni è circa dell'80%. In genere, la prognosi è favorevole anche se dipende dai segni viscerali, che sono preponderanti nella MCTD. Si ritiene che i pazienti con i segni della SS o della PM abbiano una prognosi peggiore, ed è stato notato che l'ipertensione polmonare è la causa più frequente di morte legata alla malattia. *Autori: Prof. Z. Amoura e Dott. L. Arnaud (ottobre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi immunologica della connettivite mista

Policlinico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale

Malattia mitocondriale fatale da deficit combinato della fosforilazione ossidativa 3

ORPHA168566

MIM: 610505

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitochondriali

Malattia "multiminore" attenuata con interessamento della mano

ORPHA178145

MIM: 117000

Vedere: Miopia "multiminore"

Malattia "multiminore" (Mmd)

Vedere: Miopia "multiminore"

Malattia "multiminore" prenatale con artrogriposi multipla congenita

ORPHA178148

MIM: 607552

Vedere: Miopia "multiminore"

Malattia neuroectodermica melanolisomiale

Vedere: Malattia di Elejalde

Malattia neurometabolica da deficit di serina

ORPHA35705

MIM: 172480

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di 3-fosfoglicerato-deidrogenasi

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
 Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica del deficit di serina

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
 Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Malattia oculare, tipo Bornholm

Vedere: Sindrome da disfunzione dei coni con miopia, legata all'X

Malattia periodica

Vedere: Febbre Mediterranea familiare

Malattia pseudo-von Willebrand

ORPHA52530

MIM: 177820

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare della malattia pseudo-von Willebrand

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Malattia renale nail-patella-simile

ORPHA2613

MIM: 256020

Questa sindrome è una grave nefropatia, caratterizzata da disfunzione renale, proteinuria, edema e ematuria microscopica. È stata descritta in 3 fratelli, 2 dei quali sono deceduti per insufficienza renale terminale. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattia subacuta di Gaucher, tipo neuronopatico

Vedere: Malattia di Gaucher, tipo 3

Malattia veno-occlusiva epatica

ORPHA890

La malattia veno-occlusiva epatica (VOD epatica) è una condizione caratterizzata da una lesione tossica dei sinusoidali del fegato, che causa un'ostruzione delle piccole vene epatiche. La prevalenza non è nota, ma si tratta di una malattia rara. Sono state identificate zone endemiche nelle quali la malattia si associa al consumo di alcune tisane a base di erbe che contengono gli alcaloidi della pirrolizidina. A seguito della contaminazione dei raccolti da parte di questi alcaloidi, possono insorgere epidemie coinvolgenti diverse centinaia di persone. Nei Paesi in via di sviluppo, la VOD epatica si associa in particolare al regime di condizionamento utilizzato per il trapianto delle cellule staminali ematopoietiche. Infatti, il 10-60% dei pazienti (a seconda del protocollo usato per il condizionamento) sviluppa questa malattia. La VOD epatica può presentarsi anche dopo la chemioterapia o la radioterapia. Colpisce sia i bambini che gli adulti. Il quadro clinico si caratterizza per l'epatomegalia dolorosa, l'ittero e la ritenzione dei liquidi, che si manifesta con un aumento del peso, edemi e ascite. Può essere presente insufficienza epatica, che si manifesta con una coagulopatia e un'encefalopatia epatica. È comune l'insufficienza renale funzionale. Nei casi gravi, possono verificarsi gravi infezioni batteriche o insufficienze multiple d'organo. Causa primaria della malattia sarebbero le lesioni delle cellule endoteliali dei sinusoidi epatici, che causerebbero l'occlusione non trombotica delle vene epatiche, attraverso un ispessimento subendoteliale concentrico, associato a edema e, eventualmente, fibrosi. La diagnosi si basa sull'individuazione dei segni clinici (epatomegalia, ittero, aumento del peso) e sulla loro associazione con una potenziale causa della VOD epatica (trapianto di cellule staminali ematopoietiche o chemioterapia, esposizione agli alcaloidi della pirrolizidina), unitamente all'esclusione delle altre cause della malattia epatica. È spesso indicata la biopsia epatica. Gli studi di imaging, in particolare l'ultrasonografia doppler epatica, possono contribuire a confermare la diagnosi. Le diagnosi differenziali si pongono con le altre malattie epatiche croniche e acute, e, nel caso del trapianto di cellule staminali ematopoietiche, con le infezioni gravi e la malattia da rigetto "graft versus host". Non è disponibile un trattamento specifico. Viene spesso usato il defibrotide, il cui impiego si basa su studi limitati, dato che gli effetti collaterali sembrano essere molto rari. È spesso indicato un trattamento preventivo con eparina, anche se la sua efficacia non è stata ancora provata. In caso di trapianto di cellule staminali ematopoietiche, il principale trattamento di profilassi è l'uso di regimi di condizionamento meno epatotossici. La

gravità e il decorso della malattia variano a seconda dei pazienti. Nei casi gravi, la prognosi è poco buona e il tasso di mortalità è elevato (superiore al 90%) a causa dell'insufficienza d'organo multipla. *Autore: Prof. D. Valla (novembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malattie autoimmuni pediatriche da infezioni da streptococco

Vedere: PANDAS

Malattie autoimmuni pediatriche neuropsichiatriche da infezioni da streptococco

Vedere: PANDAS

Malattie bipolari, forme genetiche

Vedere: Disturbi bipolari

Malattie mitocondriali di origine nucleare ORPHA2443

Le malattie mitocondriali che originano dal DNA nucleare (nDNA) comprendono i difetti della fosforilazione ossidativa (OXPHOS) (come la sindrome di Leigh, il paraganglioma); i difetti delle proteine mitocondriali codificate nel nucleo responsabili dell'integrità del DNA mitocondriale (mtDNA) (oftalmoplegia esterna progressiva, PEO, e la sindrome da encefalomiopatia mitocondriale neurogastrointestinale, MN-GIE); le malattie mitocondriali con effetti secondari sul sistema OXPHOS (atassia di Friedreich e paraplegia spastica ereditaria). La fosforilazione ossidativa è la funzione principale del mitocondrio, ossia l'ossidazione dei substrati che genera l'ATP prodotta dalla cellula. La maggior parte delle subunità OXPHOS è codificata nel nucleo. Inoltre, il nucleo codifica anche un grande numero di proteine implicate nell'assemblaggio e nel mantenimento del complesso OXPHOS, nella replicazione del mtDNA, nella trascrizione, nella traduzione e nella riparazione. I difetti OXPHOS si associano a un'ampia gamma di malattie multisistemiche, identificate con la denominazione di encefalomiopatie mitocondriali, a causa del notevole coinvolgimento del sistema nervoso centrale e del muscolo scheletrico. Una volta i difetti OXPHOS venivano considerati rari, mentre ora è noto che costituiscono una causa importante di un'ampia gamma di malattie neuromuscolari, cardiache, endocrine e persino di alcuni tumori. La prevalenza di queste malattie è stata stimata intorno a 1/11.000. Nei bambini la maggior parte dei difetti della fosforilazione ossidativa ha origine nucleare, si trasmette come carattere autosomico recessivo, di solito con fenotipi gravi e esito fatale. I difetti mendeliani della fosforilazione ossidativa sono stati anche descritti negli adulti, la maggior parte dei quali esita in una perdita progressiva dell'integrità del mtDNA. La terapia è limitata ed è sintomatica nelle malattie correlate ai geni OXPHOS nucleari. *Autori: Dott. F. Santorelli e Dott. A. Tessa (maggio 2004)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali

Malformazione anorettale isolata

ORPHA557

MIM: 107100

Le malformazioni anorettali (MAR) comprendono una vasta gamma di difetti che interessano la parte distale dell'ano e del retto e anche le vie genitourinarie. Può colpire sia i maschi che le femmine. L'incidenza è circa 1/5.000 neonati vivi. I difetti variano dalle anomalie anali lievi alle malformazioni complesse della cloaca. Le malformazioni vengono classificate nei seguenti gruppi: ano imperforato senza fistola, MAR con fistola rettogenitale o rettourinaria, MAR complessa (cloaca). Le anomalie correlate comprendono i difetti genito-urinari (in circa il 50% dei pazienti) e le anomalie del midollo spinale. La presenza di una cloaca si associa a problemi urologici (come l'uropatia ostruttiva) nel 90% dei neonati e all'idrocolpo nel 50%. Sono state descritte anomalie del sacro (emisacro e emivertebre sacrali); le emivertebre possono anche interessare la colonna vertebrale toracica e lombare, causando la scoliosi. Il midollo spinale filiforme (presente nel 25% dei pazienti) può provocare disturbi motori e sensoriali degli arti inferiori. Può essere presente siringomielia e mielomeningocele. L'eziologia non è chiara ed è probabilmente multifattoriale. Sono stati descritti casi familiari. Le MAR possono associarsi a sindromi multisistemiche, come la sindrome di Townes-Brocks, la sindrome di Currarino, la sindrome di Pallister-Hall e la sindrome di Down (si vedano questi termini). L'esame radiologico di un neonato con ano imperforato deve comprendere l'ecografia addominale e pelvica per stabilire la presenza di eventuali difetti genito-urinari, che devono essere trattati nel periodo neonatale per evitare complicazioni gravi. Al fine di identificare le anomalie del midollo spinale è utile l'ecografia spinale nei primi tre mesi di vita e, successivamente, la risonanza magnetica. Il rischio di ricorrenza per i fratelli/sorelle di un paziente è 1%. A seconda della malformazione, i pazienti possono sottoporsi a un intervento primario di riparazione (anoplastica) o a colostomia protettiva seguita dalla riparazione definitiva. L'approccio chirurgico nella riparazione di questi difetti è cambiato considerevolmente nel 1980 con l'introduzione di una tecnica sagittale posteriore, che permette ai chirurghi di analizzare precisamente l'anatomia di questi difetti e di ripararli in base a una loro visione diretta, nonché di conoscere meglio le complesse relazioni anatomiche tra il retto e le vie genitourinarie. Una diagnosi precoce, la presa in carico delle anomalie correlate e un'efficace e meticolosa riparazione chirurgica danno buoni risultati per quanto concerne il controllo delle funzioni intestinale, urinaria e sessuale. Tuttavia, possono verificarsi episodi di incontinenza urinaria e fecale soprattutto correlati all'ipoplasia del sacro, a difetti di innervazione e ad anomalie del midollo spinale. La qualità della vita di questi pazienti è migliorata attraverso i programmi di gestione dell'intestino, basati su appropriati regimi alimentari e l'uso di clisteri. *Autori: Dott. M. Levitt e Dott. A. Pena (luglio 2007)*. Tratto da Anorectal malformations, Orphanet J Rare Dis. 2007;2:33.

Associazioni

AIMAR - Associazione Italiana Malformazioni Ano-Rettali - ONLUS

Malformazione arterovenosa degli arti

Vedere: Sindrome angio-osteopertrofica

Malformazione arterovenosa spinale

Vedere: Sindrome di Foix-Alajouanine

Malformazione cavernosa cerebrale

Vedere: Cavernoma cerebrale

Malformazione cavernosa cerebrale ereditaria

Vedere: Cavernoma cerebrale ereditario

Malformazione cavernosa cerebrale familiare

Vedere: Cavernoma cerebrale ereditario

Malformazione di Arnold-Chiari

ORPHA1136

MIM: 118420

Associazioni

Associazione Italiana Malformazione di Arnold-Chiari Child
AISMAC - Associazione Italiana Siringomielia e Arnold Chiari

Malformazione di Ebstein

ORPHA1880

MIM: 224700

La malattia di Ebstein è una cardiopatia congenita rara caratterizzata dalla dislocazione rotazionale dei lembi settale e inferiore della valvola tricuspide che, anziché nascere dalla giunzione atrioventricolare, si staccano dalla parete del ventricolo destro. La prevalenza è stimata in circa 1/50.000-1/200.000. Entrambi i sessi sono affetti con la stessa frequenza. Le manifestazioni cliniche sono eterogenee e dipendono dalla gravità delle lesioni (dall'estensione del legame del lembo antero-superiore al normale orifizio valvolare) e dal grado di disfunzione del ventricolo destro. I pazienti con le forme lievi della malattia rimangono asintomatici o possono presentarsi con murmure vescicolari accidentali, dispnea da sforzo, affaticamento o palpitazioni. Quelli con le forme più gravi possono presentare, a varie età, aritmie, cianosi e a volte insufficienza cardiaca. I pazienti con malformazione di Ebstein grave di solito si manifestano alla nascita con quello che viene denominato cuore "wall-to-wall". In età adulta può insorgere la tachicardia sopraventricolare e in alcuni pazienti anche la sindrome di Wolff-Parkinson-White (si veda questo termine). La malformazione è spesso associata ad altre lesioni cardiache, come difetti del setto atriale o ventricolare, dotto arterioso pervio e stenosi polmonare. L'etiologia è sconosciuta. In alcuni casi, l'ingestione materna di litio è stata correlata alla malattia. La diagnosi si basa sull'ecocardiografia 3D che rivela la dislocazione rotazionale dei lembi, l'estensione dell'anomalo legame del lembo antero-superiore della valvola, l'assottigliamento della componente atrializzata dell'inlet (della parte di afflusso alla cavità ventricolare) del ventricolo destro ed il grado di rigurgito e della stenosi della valvola tricuspide. L'elettrocardiogramma può rivelare ipertrofia atriale destra, blocco di branca destra e tachicardia sopraventricolare. La radiografia mostra cardiomegalia, mentre la risonanza magnetica cardiaca rivela l'entità delle anomalie valvolari. La diagnosi differenziale principale, in particolare in epoca fetale, si pone con la displasia dei lembi della valvola tricuspide. Quest'ultima va differenziata dalla anomalia di Uhl (si veda questo termine), soprattutto quando la malformazione di Ebstein è associata ad atresia polmonare che può portare ad un evidente assottigliamento delle pareti del ventricolo destro. La più grave forma della malattia di Ebstein si manifesta con la valvola tricuspide imperforata, che va differenziata dall'atresia della tricuspide (si veda questo termine). La diagnosi prenatale è possibile mediante ecocardiografia fetale che mostra l'idrope fetale. La terapia medica si basa su agenti inotropici (nel caso di scompenso cardiaco) e farmaci antiaritmici (nel caso di tachiaritmia). Il trattamento risolutivo è chirurgico e consiste nella ricostruzione chirurgica prima dell'insorgenza dell'insufficienza cardiaca. Se la valvola è troppo malformata, l'unico rimedio è la sostituzione valvolare. I pazienti asintomatici e con una forma lieve della malattia, hanno una normale attesa di vita. I pazienti con le forme gravi della malattia, in particolare quelli in cui le malformazioni sono evidenti in epoca fetale o neonatale, hanno un rischio aumentato di morte per scompenso cardiaco alla nascita o durante uno sforzo fisico. *Autore: Prof. R.H. Anderson (marzo 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Malformazione di Klippel-Feil

Vedere: Sindrome isolata di Klippel-Feil

Malformazione glomovenosa

ORPHA83454

MIM: 138000

Le malformazioni glomovenose (MGV) sono malformazioni vascolari ereditarie caratterizzate dalla presenza di lesioni venose blu-violacee, di piccole dimensioni e multifocali che coinvolgono la cute. La prevalenza non è nota, ma sono state descritte circa 100 famiglie. MGV possono essere presenti già alla nascita, per poi espandersi lentamente durante l'infanzia. Con il tempo insorgono nuove, piccole lesioni. Di solito sono ipercheratosiche, sopraelevate e nodulari, con una superficie acciottolata. Il colore varia dal rosa al blu scuro-violaceo. Tuttavia, in alcuni casi (soprattutto nei neonati), le lesioni possono essere piatte e di colore viola; questa simil-placca glomovenosa di solito tende a scurirsi con il tempo. Le MGV sono spesso dolorose alla palpazione e non possono essere completamente svuotate con la compressione. Sono spesso multifocali, localizzate soprattutto alle estremità e coinvolgono la cute e il sottocutaneo. Raramente sono presenti nelle mucose e l'emorragia intestinale non è una caratteristica di questa condizione. È presente una significativa variabilità clinica in termini di dimensioni, localizzazione e numero delle lesioni, anche tra le persone affette nella stessa famiglia. Lo sviluppo psichico e mentale è normale. Le MGV sono ereditate come carattere autosomico dominante e sono causate dalle mutazioni nel gene che codifica per la glomulina (GLMN; 1p22.1). L'eredità paradominante è stata suggerita in base all'identificazione di una seconda mutazione (doppio-hit) nella lesione, indicando che le lesioni MGV possono essere causate da una perdita completa e localizzata della glomulina. La glomulina è specificatamente espressa nelle cellule muscolari lisce dei vasi (vCML), ma la sua esatta funzione non è ancora nota. La diagnosi di MGV si basa sull'esame clinico delle lesioni cutanee. Possono essere utilizzate le indagini ecocolor Doppler e la RM per confermare la componente venosa e l'estensione delle lesioni. A livello istologico, le MGV sono caratterizzate dalla presenza di anomalie delle cellule della parete, definite "cellule glomiche". Il test molecolare in grado di confermare la diagnosi è disponibile solo per finalità di ricerca. La diagnosi differenziale si pone con le malformazioni venose mucocutanee (MVMC, spesso presenti sulle membrane delle mucose, di colore viola più chiaro rispetto alle MGV, comprimibili e di solito non dolorose alla palpazione; si veda questo termine) e la sindrome del nevo blu (blue rubber bleb nevus), associazione tra le lesioni simil-venose della cute e delle mucose con le lesioni gastrointestinali. Ai familiari affetti dovrebbe essere offerta la consulenza genetica, informandoli del rischio del 50% di trasmettere la mutazione patogenetica, che presenta comunque espressività clinica variabile. La diagnosi prenatale può essere eseguita sui familiari affetti nei quali sia stata caratterizzata la mutazione causale, ma non è largamente disponibile. Il trattamento più efficace è la chirurgia plastica e ricostruttiva, utilizzata in rapporto alla dimensione e alla localizzazione delle lesioni. In alcuni casi può essere indicata la scleroterapia: l'etanolo, agente sclerosante (96%), sotto forma di gel per iniezione, ha ottenuto nell'aprile del 2005 la designazione di farmaco orfano da parte della Unione Europea per il trattamento delle malformazioni venose congenite. La prognosi per i pazienti è buona, non è stata segnalata la trasformazione maligna e le attese di vita non sono ridotte. *Autori: Prof. L.M. Boon e Prof. M. Vikkula (gennaio 2009)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Malformazione isolata di Dandy-Walker

ORPHA217

MIM: 220200

La definizione principale della malformazione isolata di Dandy-Walker (DWM) è tripla e comprende idrocefalo, assenza

parziale o completa del verme cerebellare e cisti della fossa posteriore adiacente al quarto ventricolo. L'incidenza della malformazione di Dandy-Walker (DWM) è circa 1/100.000 nati vivi, compresi 1,24 maschi e 0,78 femmine. È stato dimostrato che la DWM rappresenta il 3,5% dei casi di idrocefalo infantile. In caso di comunicazione normale tra il quarto ventricolo e gli spazi aracnoidei, alcuni autori hanno delineato una variante della malformazione di Dandy-Walker, che è oggetto di discussione. Dapprima si è pensato che il difetto fosse l'atresia dei forami di Luschka e Magendie, in seguito smentito, in quanto alcuni casi presentavano forami pervi. I pazienti manifestano nei primi mesi di vita idrocefalo associato a occipite prominente. Sono frequenti i segni della fossa posteriore come le paralisi dei nervi cranici, il nistagmo e l'atassia. Dal punto di vista radiologico, nei pazienti si evidenzia un'impronta superiore nei seni trasversi e un assottigliamento e la sporgenza delle ossa della fossa posteriore. L'anomalia è eziologicamente eterogenea e in base alla storia familiare e alle anomalie associate, la malformazione di Dandy-Walker può essere autosomica recessiva in un numero di sindromi con malformazioni multiple (ad esempio sindrome di Meckel o Joubert), autosomica recessiva in casi di errori congeniti del metabolismo (ad esempio sindrome CDG), autosomica dominante (ad esempio sindrome G), recessiva legata all'X (ad esempio sindrome di Aicardi), sporadica o a eredità non determinata, comprese le aberrazioni cromosomiche, o secondaria a teratogeni (diabete materno, virus materni, medicazioni materne). Il rischio di ricorrenza è basso (1-5%) quando la DWM non si associa a una malattia mendeliana. Frequentemente la DWM si associa a cardiopatia congenita, labiopalatoschisi e difetti del tubo neurale. La diagnosi prenatale è possibile con l'ecografia che evidenzia la cisti della fossa posteriore e l'agenesia del verme cerebellare. *Autore: Dott. E. Robert Gnansia (dicembre 2004)*.

Associazioni

AIAS - Associazione Italiana per l'Assistenza agli Spastici - ONLUS

Malformazione linfatica

ORPHA2415

La malformazione linfatica (ML), definita in precedenza linfangioma, è un difetto localizzato del sistema linfatico. Ne esistono due tipi: la ML macrocistica (igroma cistico o linfangioma cistico) e la ML microcistica del tessuto infiltrante che dà origine a uno strato infiltrato e disseminato di vescicole chiare o ematiche superficiali (linfangioma circoscritto). Le forme macrocistiche e quelle microcistiche sono spesso associate, soprattutto nella regione della faccia e della bocca o nelle localizzazioni viscerali. La maggior parte di queste lesioni è già presente alla nascita oppure compare prima dei 2 anni. Le lesioni interessano la cute e/o le mucose. Le forme viscerali sono rare. Le ML sono sempre più estese, rispetto a quanto si possa immaginare in base all'esame clinico. In ogni momento si possono sviluppare cisti latenti. Le forme macrocistiche danno origine a masse elastiche, a volte irregolari, in genere traslucide sotto la cute normale. Il sanguinamento intracistico le può rendere dolorose e dure al tatto. Le localizzazioni più frequenti riguardano la regione ascellare e il collo. La diagnosi prenatale è possibile con l'ecografia al quarto mese di gravidanza. In presenza di lesioni voluminose, la risonanza magnetica nel terzo trimestre è in grado di precisare le dimensioni, l'estensione delle lesioni e può raccomandare un eventuale parto cesareo. Dopo la nascita, l'ecografia, la TAC e la risonanza magnetica possono identificare le lesioni che contengono liquido ma, in caso di masse atipiche, sono consigliate la puntura esplorativa e l'analisi citologica del liquido, per escludere che si tratti di una lesione di natura diversa. Per il trattamento iniziale, si usano diversi sclerosanti percutanei (Ethibloc, OK 432 inattivo, Picibanil, etanolo puro al 100%). Questa terapia, relativamente semplice, effettuata in anestesia generale, può essere ripetuta. La chirurgia è consigliata solo se la terapia sclerosante è inefficace. Le forme microcistiche di ML sono caratterizzate da vescicole chiare o ematiche disseminate su tutta la regione colpita della cute o delle mucose. Si possono associare macrocisti linfatiche. Le lesioni

più profonde della faccia possono causare la distorsione dei lineamenti e la formazione di masse tumorali, se localizzate sugli arti. Le forme viscerali toraciche, in particolare quelle addominali e quelle pelviche, sono rare e la loro diagnosi e il loro trattamento sono problematici, in quanto si associano a masse addominali e a dolori, a ostruzione intestinale da volvolo, a enteropatia con perdita di proteine. La risonanza magnetica è l'esame di elezione per definire l'estensione delle microcisti. Le lesioni microcistiche non si curano di solito durante l'infanzia; possono recidivare anche nei casi in cui sia stata eseguita una resezione completa. Il volume delle microcisti della ML aumenta durante le fase infiammatoria, secondaria a infezioni o a traumi. Le forme voluminose che colpiscono il viso o la mucosa della bocca comportano complicazioni (eccesso di salivazione, alitosi, protrusione della lingua, numerose carie). Durante la fase emorragica, il sangue fuoriesce dalle vescicole cutanee o dalle mucose e si possono osservare ecchimosi. Le lesioni orbitali comportano la dislocazione del globo, la diplopia e persino la proptosi. Le forme viscerali sono caratterizzate da emorragie associate a coagulopatia cronica da consumo, che produce un aumento significativo del dimero-D e la caduta dei livelli di fibrinogeno. Per curare queste complicazioni, di solito viene impiegata una terapia farmacologica a base di antibiotici, antinfiammatori e antalgici. I soli interventi chirurgici sulle lesioni non sono sempre possibili. Sono stati tentati trattamenti alternativi, per indurre fibrosi secondaria, ad esempio iniezione di batteri inattivi, trattamenti con diodi e laser Nd YAG. Le malformazioni linfatiche non vanno incontro a degenerazione maligna. *Autore: Dott. O. Enjolras (maggio 2006)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Malformazione linfatica tronculare

Vedere: Linfedema primitivo

Malformazione vascolare con coinvolgimento osseo

Vedere: Sindrome angio-osteopertrofica

Malformazione venosa cutanea e delle mucose

Vedere: Malformazioni venose mucocutanee

Malformazioni capillari e arterovenose

ORPHA137667

MIM: 608354

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra malformazioni capillari (MC) multiple, una malformazione arterovenosa (MAV) e fistole arterovenose. È stata osservata in diversi membri di 6 famiglie. Le MC sono atipiche: sono piccole, di forma rotonda o ovale, e di colore rosa-rosso. Le MAV possono essere cutanee, sottocutanee, intramuscolari, intraossee o cerebrali. L'associazione di MC con le fistole arterovenose o con la sindrome di Parkes-Weber (si veda questo termine) è stata descritta in alcuni casi. La sindrome è causata dalle mutazioni eterozigoti del gene RASA1 (5q13.3), che codifica per l'attivatore 1 della proteina p21 di RAS. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Malformazioni delle arterie coronarie

Vedere: Fistole delle arterie coronarie

Malformazioni venose con cellule glomiche

Vedere: Malformazione glomovenosa

Malformazioni venose mucocutanee

ORPHA2451

MIM: 600195

Le malformazioni venose mucocutanee (MVMC) sono malformazioni vascolari ereditarie caratterizzate dalla presenza di lesioni delle piccole vene, multifocali, di colore blu-viola-aceo che coinvolgono la cute e le mucose. La prevalenza non è nota ma, ad oggi, sono state identificate circa 20 famiglie. Le lesioni venose multifocali sono di solito piccole (<2 cm di diametro) e sono presenti già alla nascita. Sono molli, normalmente comprimibili e aumentano progressivamente di numero con l'età. Esiste una variabilità clinica significativa relativa alle dimensioni, alla localizzazione e al numero delle lesioni, anche tra le persone affette della stessa famiglia. Caratteristicamente, una persona presenta, in una determinata famiglia, una lesione grande. Le lesioni piccole sono di solito asintomatiche, mentre lesioni più grandi possono causare dolore e invadere la muscolatura sottocutanea. Altre lesioni compaiono con il tempo. I pazienti con MVMC presentano uno sviluppo psicomentale normale. Le MVMC sono trasmesse come carattere autosomico dominante a penetranza incompleta. L'eredità paradominante (presenza di una mutazione germinale e di una mutazione somatica) sarebbe coinvolta nell'espressione della malattia e potrebbe spiegare la variabilità del fenotipo clinico. Le MVMC si associano a sostituzioni aminoacidiche (R849W e Y897S) nel recettore tirosino-proteinchinasico delle cellule endoteliali (TEK/TIE2; 9p21). Circa il 90% delle persone che presentano una mutazione nel gene TEK sviluppano malformazioni mucocutanee venose prima dei 20 anni, mentre circa il 10% dei soggetti con una mutazione nel gene TEK è clinicamente non affetto. La diagnosi si basa sull'esame clinico delle lesioni cutanee. L'ecocolor Doppler può essere usato per documentare la lentezza del flusso sanguigno e la risonanza magnetica può essere utilizzata per confermare la componente venosa e l'estensione delle lesioni. L'indagine ecografica rivela cavità saccolari comprimibili simil-venose. Il test genetico molecolare in grado di confermare la diagnosi è oggi disponibile solo per fini di ricerca. La diagnosi differenziale dovrebbe porsi con le malformazioni glomovenose (MGV, che sono più profonde e di colore maggiormente viola rispetto alle MVMC, dolorose alla palpazione e più superficiali rispetto alle malformazioni venose; si veda questo termine) e la sindrome del nevo blu (blue rubber bleb nevus), caratterizzata dall'associazione tra le lesioni simil-venose della cute e delle mucose e le lesioni gastrointestinali. La consulenza genetica dovrebbe essere resa disponibile ai familiari delle persone affette, per informarli della probabilità del 50% di trasmettere la mutazione patogenetica e della espressività clinica variabile. Nelle famiglie descritte non è stato riportato il fenomeno dell'anticipazione. La diagnosi prenatale può essere eseguita nei familiari affetti nei quali sia stata identificata la mutazione causale, ma non è largamente disponibile. La terapia principale è la scleroterapia, da sola o in combinazione con la chirurgia plastica e ricostruttiva, in rapporto alle dimensioni e alla localizzazione delle lesioni. L'etanolo (96%) per iniezione è l'agente sclerosante più comunemente utilizzato e ha ottenuto nell'aprile del 2005 la designazione di farmaco orfano da parte della Unione Europea per il trattamento delle malformazioni venose congenite. Quando i valori di D-dimeri sono elevati, indicando un'attivazione della coagulazione, si può usare l'eparina a basso peso molecolare per il trattamento del dolore. Le donne dovrebbero evitare di usare contraccettivi orali a alto dosaggio di estrogeni. La prognosi per i pazienti è buona; non sono state descritte trasformazioni e le attese di vita non sono ridotte. *Autori: Prof. L.M. Boon e Prof. M. Vikkula (gennaio 2009)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

MALToMa

Vedere: Linfoma MALT

Mani deformi a "chela di aragosta"

Vedere: Schisi delle mani e dei piedi

Mani e piedi a "specchio" - anomalie del naso

Vedere: Sindrome di Laurin-Sandrow

Mano torta radiale

Vedere: Emimelia radiale

Mano torta ulnare

Vedere: Emimelia ulnare

Mansonellosi

ORPHA2459

Le mansonellosi sono filariosi tropicali causate da diverse specie del genere *Mansonella* e trasmesse da piccoli insetti del genere *Culicoides*. Considerati generalmente come non patogeni, causano iperossinofilia. Alcuni sintomi clinici, come il prurito e l'edema agli arti inferiori sono stati attribuiti a questi agenti patogeni, ma ogni caso deve essere considerato singolarmente. Il trattamento più efficace prevede l'uso di mebendazolo o albendazolo. *Autore: Dott. L. Paris (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Mastocitosi - bassa statura - sordità

Vedere: Sindrome di Hennekam-Beemer

Mastocitosi sistemica

ORPHA2467

Le mastocitosi sistemiche (SM) sono un gruppo eterogeneo di patologie maligne del sangue acquisite e croniche, dovute ad una proliferazione anomala dei mastociti nei tessuti, compreso il midollo osseo, con o senza coinvolgimento della cute. La prevalenza generale stimata è compresa tra 1/20.000 e 1/40.000. La SM colpisce preferenzialmente i caucasici senza predominanza di sesso. La SM può essere divisa in SM indolore (ISM) e SM aggressiva (ASM) (si vedano questi termini). La SM si riscontra principalmente negli adulti (l'età media alla diagnosi è 60 anni). I segni clinici sono il risultato del rilascio dei mediatori dei mastociti e/o di una sindrome neoplastica. Il rilascio dei mediatori (istamina, leucotrieni, prostaglandine, eparina) causa sindromi ricorrenti, cefalea, vampate di calore e, nei casi più gravi, shock anafilattico. La proliferazione dei mastociti nel midollo osseo può causare anomalie nel sangue periferico: anemia (l'alterazione più frequente), citopenie o pancitopenia. L'infiltrazione dei mastociti può colpire anche l'apparato gastrointestinale con il coinvolgimento dell'esofago, dello stomaco, dell'intestino (sindrome da malassorbimento) e del fegato (ascite, ipertensione portale, epatomegalia che può progredire fino alla fibrosi portale e, più raramente, fino alla cirrosi), che esita in dolore addominale e volte in diarrea, nausea e vomito. L'infiltrazione dei mastociti può coinvolgere anche la cute (orticaria pigmentosa, talora pruriginosa), la milza (splenomegalia, che generalmente è asintomatica), e lo scheletro (dolore alle ossa, artralgie e osteolisi, osteosclerosi o osteoporosi alle indagini strumentali). La SM di solito è sporadica ma sono stati segnalati rari casi familiari. Sono state descritte diverse mutazioni puntiformi somatiche del gene KIT. La mutazione più frequente (codone 816; D816V) provoca l'attivazione incontrollata del recettore della migrazione, della sopravvivenza e dell'attivazione dei mastociti indipendente dal fattore delle cellule staminali. La diagnosi si basa sulle indagini istologiche e citologiche del midollo osseo che mostrano un'infiltrazione, spesso multifocale, di mastociti, il più delle volte con una morfologia atipica (cellule allun-

gate e talora ipergranulosi), che spesso esprimono marcatori anomali non mastocitari (CD25 e/o CD2). L'elevato livello di triptasi sierica maggiore di 20 ng/mL o la presenza della mutazione del gene KIT conferma la diagnosi. L'estensione della proliferazione dei mastociti può essere studiata utilizzando la diagnostica per immagini (radiografie, ecografie, TAC). La diagnosi differenziale si pone con altre forme di mastocitosi (leucemia mastocitaria, mastocitoma), malattie endocrinologiche (tumori del surrene, vipomi, gastrinomi), alcune malattie gastrointestinali, allergie, altre malattie mieloproliferative che colpiscono il midollo osseo, l'istiocitosi, la sindrome ipereosinofila e la macroglobulinemia di Waldenström (si vedano questi termini). Il trattamento dipende dal tipo di SM. La terapia della ISM è spesso sintomatica (antistaminici, corticosteroidi e disodio cromoglicato). Per la ASM il trattamento è sintomatico (antistaminici anti H1 e anti H2) e antiproliferativo (interferone alfa con o senza corticosteroidi, cladribina). L'Imatinib mesilato o il Masitinib potrebbero trovare indicazione per quel piccolo numero di pazienti senza la mutazione D816V del gene KIT. Attualmente sono in fase di sperimentazione delle molecole che inibiscono la forma mutata D816V e sono stati proposti altri approcci terapeutici (rapamicina, bortezomib, talidomide). La prognosi dipende dal tipo di SM. Per la ISM, l'evoluzione è lenta e benigna e l'aspettativa di vita è normale. Per la ASM, l'età media di sopravvivenza è di 2-4 anni. *Autore: Prof. M. Arock (novembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della mastocitosi sistemica

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Associazioni

Associazione Italiana Mastocitosi

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione Io, "domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Maturazione ossea accelerata - facies peculiare - ritardo di crescita

Vedere: Sindrome di Marshall-Smith

MCOPS1

Vedere: Microftalmia, tipo Lenz

MCOPS2

Vedere: Sindrome oculo-facio-cardio-dentale

MCOPS3

Vedere: Anoftalmia/microftalmia - atresia esofagea

MCOPS4

Vedere: Microftalmia - anchiloblefaron - ritardo mentale

MCOPS6

Vedere: Sindrome di Bakrania-Ragge

MCOPS7

Vedere: Sindrome MIDAS

MCOPS8

Vedere: Sindrome MMEP

MCOPS9

Vedere: Sindrome di Matthew-Wood

MDC1A

Vedere: Distrofia muscolare congenita, tipo 1A

Medulloblastoma

ORPHA616

MIM: 155255

Il medulloblastoma è il più frequente tumore cerebrale maligno infantile. Origina dal neuroectoderma e si sviluppa nel cervelletto (80% nel verme e 20% negli emisferi). Rappresenta il 10-20% dei tumori cerebrali e il 30% di quelli localizzati nella fossa cranica posteriore. L'incidenza si aggira da 5 fino a 10 milioni di bambini di età tra 0 e 14 anni. Il picco di incidenza sono i 5 anni. Nella maggior parte dei casi la causa della malattia non è nota, ma nel 10% dei pazienti si osserva una predisposizione genetica, in particolare la sindrome di Gorlin. Altre sindromi genetiche si associano al medulloblastoma: neurofibromatosi tipo 1 e 2, sindrome Rubinstein-Taybi, anemia di Fanconi, malattia di Nijmegen con rotture cromosomiche, sindrome Marcatot con mutazioni dell'APC e sindrome Li-Fraumeni. Questo tumore ha una notevole tendenza a metastatizzare nel sistema nervoso centrale (SNC), in particolare nel liquido cefalorachidiano e nelle meningi, ma anche all'esterno del SNC, come per esempio nel midollo osseo. La terapia classica associa l'asportazione del tumore primitivo con la radioterapia locale della fossa posteriore e dell'intero neurasse. La chemioterapia adiuvante è stata dimostrata utile in tutti gli stadi della malattia. La malattia e il suo trattamento comportano sequele a lungo termine, soprattutto endocrine e cognitive, in particolare per i bambini curati in giovane età o nel caso di complicazioni dell'intervento chirurgico. Le valutazioni neuropsicologiche consentono di accertare tali postumi e di definire gli orientamenti scolastici, la riabilitazione e gli strumenti necessari per un reinserimento. Nei bambini molto piccoli si stanno sviluppando nuovi protocolli terapeutici per minimizzare la tossicità associata al trattamento, per esempio evitando la radioterapia. Con gli attuali protocolli, la sopravvivenza senza recidiva varia dal 50 al 70%, in rapporto alla qualità della resezione e alla presenza di metastasi diffuse al momento della diagnosi. La terapia deve essere affidata a un'équipe interdisciplinare esperta nel trattamento dei tumori del bambino. I pazienti dovrebbero partecipare a sperimentazioni terapeutiche prospettive dove la riabilitazione precoce fa parte del piano terapeutico. *Autore: Prof. G. Vassal (febbraio 2005)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Megacolon - microcefalia

Vedere: Sindrome da megacolon di Goldberg-Shprintzen

Megalencefalia - leucodistrofia cistica

ORPHA2478

MIM: 604004

La megalencefalia - leucodistrofia cistica (leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali, MLC) è una forma rara di leucodistrofia. Il fenotipo è caratterizzato da atassia precoce seguita da un progressivo coinvolgimento dei tratti piramidali e deterioramento mentale. La megalencefalia, che compare entro il primo anno di età, è caratteristica di questa sindrome. La risonanza magnetica (RMN) mostra i sintomi precoci di un coinvolgimento severo della sostanza bianca, e questo contrasta con un quadro neurologico relativamente lieve, specialmente durante i primi stadi della malattia. La

RMN dei pazienti affetti da MLC, oltre a una diffusa iperintensità in T2 della sostanza bianca, mostra cisti subcorticali ipointense in T1 nei lobi temporali e nelle aree subcorticali fronto-parietali. Nel complesso, le gravi anomalie neuroradiologiche si accompagnano a caratteristiche cliniche più lievi rispetto alle altre forme infantili di leucodistrofia. Negli stadi più avanzati della malattia inizia a comparire un deterioramento cognitivo, che è responsabile in maniera rilevante della complessiva invalidità. Alcuni pazienti mostrano difficoltà di apprendimento già dai primi anni scolastici. La MLC è una malattia a trasmissione autosomica recessiva. Nelle famiglie MLC di diversa origine etnica sono state identificate varie mutazioni nel gene MLC1 (22q13.33), che codifica per una proteina la cui funzione è sconosciuta. Alcuni pazienti non presentano mutazioni in MLC1 e a supporto di eterogeneità genetica in alcuni gruppi di fratelli. Non è disponibile nessuna cura specifica per la MLC. La presa in carico si basa sulla fisioterapia, la stimolazione psicomotoria e il trattamento delle convulsioni. *Autore: Dott. C. Patrono (gennaio 2004)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
Associazione Europea contro le Leucodistrofie
Comitato Italiano Progetto Mieline
AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

Megalencefalia - polimicrogiria - polidattilia postassiale - idrocefalo

ORPHA83473

MIM: 603387

Questa sindrome è caratterizzata da megalencefalia, polimicrogiria e idrocefalo, con polidattilia variabile. È stata descritta in 6 pazienti non consanguinei. Possono anche essere presenti deficit cognitivo oppure un rallentamento dello sviluppo. Le modalità di trasmissione non sono note, in quanto tutti i casi erano sporadici. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Melanoma familiare

ORPHA618

MIM: 155600

Il melanoma familiare maligno è una neoplasia dei melanociti, che insorge de novo o da un nevo benigno preesistente. Il melanoma familiare si presenta in famiglie nelle quali sono diagnosticati due parenti di primo grado con melanoma, oppure con tre affetti (indipendentemente dal grado di consanguineità). L'incidenza del melanoma familiare è circa 1,5/100.000 e la prevalenza è sconosciuta. Possono associarsi al melanoma altri carcinomi: il carcinoma pancreatico, altri tumori gastrointestinali e il tumore al seno. La coesistenza del melanoma e di nevi atipici all'interno della stessa famiglia viene definita come melanoma-nevo multiplo atipico familiare (FAMMM). Il melanoma è ereditario in circa il 10% dei casi. Lo studio delle famiglie con un'incidenza elevata di melanoma ha permesso di identificare due geni di suscettibilità, CDKN2A e CDK4, i cui prodotti sono noti come componenti di vie metaboliche di oncosoppressori. CDKN2A ha un'organizzazione genomica insolita e complessa: codifica per due proteine che hanno un effetto oncosoppressore, con cornice di lettura alternativa, l'INK4A (anche nota come p16) e l'ARF (anche nota come p14). L'incidenza delle mutazioni di CDKN2A nelle famiglie con predisposizione al melanoma varia dal 25 al 40%. Le mutazioni nei prodotti di questo gene sono ereditate con modalità autosomica dominante. La mutazione nel gene CDK4 è stata identificata in due famiglie con melanoma. Il trattamento dipende dallo stadio del cancro. Allo stadio 0, le lesioni cancerogene vengono di solito asportate chirurgicamente. Recentemente, la somministrazione dell'Imiquimod (un mo-

dulatore della risposta immunitaria) o la fototerapia dinamica sono state proposte per il trattamento della lentigo maligna (o efelide di Hutchinson). Nel cancro allo stadio I, si effettua la recisione del bordo della cute sana intorno al tumore. Nel melanoma allo stadio II, è consigliabile una biopsia dei linfonodi sentinella, specialmente se i linfonodi si sono gonfiati. È necessaria la linfadenectomia allo stadio III. Può essere prescritta l'immunoterapia con l'interferone, oltre a altre terapie adiuvanti come la radioterapia e la chemioterapia. Nel cancro allo stadio IV, la terapia cerca essenzialmente di alleviare i sintomi. Se il melanoma familiare viene diagnosticato in una famiglia, le persone colpite dal melanoma e i consanguinei di primo grado devono sottoporsi annualmente a una visita dermatologica a partire dall'età di 10 anni. *Autore: Dott. C. Salvini e P. Carli (luglio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del melanoma familiare

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, PISA
Dr. CALIGO Maria, Sig.ra FALASCHI Elisabetta

Diagnosi molecolare del melanoma familiare (geni CDK4, CDKN2A, MC1R)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare del melanoma familiare (gene CDKN2A)

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare del melanoma familiare (geni CDKN2A, CDK4)

Azienda Ospedaliera "S. Martino", GENOVA
Pr. BIANCHI-SCARRA Giovanna

Diagnosi molecolare del melanoma familiare (geni CDKN2A, p14Arf, CDK4)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO
Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Diagnosi molecolare di melanoma familiare (geni CDKN2A e CDK4)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. PAPI Laura

Associazioni

ALTI - Associazione Io, "domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Melioidosi

ORPHA31202

La melioidosi è una zoonosi batterica causata dal bacillo Gram-negativo *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei*, noto anche come bacillo di Whitmore. L'infezione è acuta, subacuta o cronica e interessa la cute, i polmoni o tutto l'organismo. La malattia è endemica nell'Asia meridionale e nell'Australia del Nord. Sono stati osservati alcuni casi in Cina e anche nelle regioni colpite dallo tsunami nell'oceano Indiano nel dicembre del 2004. In Europa è stato registrato un numero crescente di casi. I maschi sono maggiormente colpiti (rapporto M/F 1,4:1). La melioidosi esordisce a tutte le età, ma è più frequente tra i 40 e i 60 anni. L'incubazione varia da due giorni a alcuni mesi o addirittura anni. La forma acuta della malattia è caratterizzata da infezioni respiratorie (polmonite necrotizzante) e setticemia (con febbre alta, gravi cefalee, diarrea, vomito, lesioni cutanee e ascessi). Le forme croniche e subacute sono caratterizzate da ascessi locali e lesioni suppurative, che interessano più frequentemente i polmoni (lesioni simil-tubercolosi), il fegato, l'intestino e la milza, ma anche la cute, i linfonodi, il cervello e le ossa. La melioidosi è dovuta alla *Burkholderia pseudomallei*, un saprofito ambientale presente nel terreno umido e fangoso, negli stagni e nelle risaie. L'infezione si contrae per contatto diretto attraverso abrasioni cutanee, ferite e bruciate con acqua o terra contaminata, o attraverso l'ingestione o l'ina-

lazione del saprofito. Il diabete, l'insufficienza renale, la talassemia e l'ingente consumo di alcol rappresentano spesso fattori di rischio indipendenti per la melioidosi. La diagnosi si basa sull'analisi delle colture e sull'identificazione dei patogeni. Altri metodi diagnostici sono l'emagglutinazione (IHA), l'immunofluorescenza diretta, il dosaggio immunosorbente legato all'enzima (ELISA), il test di fissazione del complemento o il test PCR. Questi metodi possono contribuire a stimare la prevalenza dell'infezione in una determinata popolazione. Possono essere effettuate indagini di imaging per verificare l'entità della malattia. La diagnosi differenziale si pone con la tubercolosi, la polmonite e altre malattie infettive, come la peste, la febbre tifoidea (si vedano questi termini) e la sifilide. L'agente patogeno risponde a diversi antibiotici. Di solito si somministra il trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX o cotrimoxazolo), anche se in Thailandia è stata osservata una forte resistenza al farmaco. Vengono usati anche la cefalosporina e l'imipenem. Le infezioni acute devono essere trattate con l'antibiototerapia a base di ceftazidime seguita dalla somministrazione protratta di una terapia antimicrobica orale con cotrimoxazolo. La prognosi è favorevole, se la diagnosi è precoce e la malattia è trattata. Possono verificarsi ricadute e si raccomanda il monitoraggio per tutta la vita. I pazienti non trattati che sviluppano una setticemia muoiono nell'80% dei casi. Dal 2002, la *Burkholderia pseudomallei* viene considerato un potenziale agente batteriologico utilizzabile per finalità di bioterrorismo, anche se è meno pericoloso dell'antrace, della peste e del vaiolo. *Autore: Dott. F. Témolières (settembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Meloreostosi

ORPHA2485

MIM: 155950

La meloreostosi è una rara displasia del mesenchima e una delle malattie sclerosanti dell'osso. È causata da un errore dello sviluppo, con una distribuzione sclerotomica, che spesso coinvolge un arto. Potrebbe essere asintomatica o presentarsi con dolore, rigidità con limitazione della motilità, discrepanza della lunghezza delle gambe e deformazione degli arti. Fino a poco tempo fa la causa era sconosciuta, ma oggi è stato accertato che la meloreostosi è dovuta a una mutazione con perdita di funzione nel gene *LEMD3* (detto anche come *MAN1*), che codifica per una proteina della membrana nucleare interna. A livello radiologico, la meloreostosi è caratterizzata da una iperostosi corticale con un ispessimento che ricorda le colate di cera delle candele. Raramente si può riscontrare una calcificazione dei tessuti molli o persino una loro ossificazione. In alcuni casi rari e complicati, può essere necessaria una correzione chirurgica. *Autori: Prof. M.E. Azouz e Prof. A. Greenspan (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della meloreostosi (gene *LEMD3*)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA

Dr. PEDRINI Elena, Dr. SANGIORGI Luca, Dr. SGARIGLIA Federica

MEN1

Vedere: Neoplasia endocrina multipla, tipo 1

MEN2

Vedere: Neoplasia endocrina multipla, tipo 2

Meningocele del sacro - cardiopatia troncoconale

Vedere: Sindrome di Kousseff

Menopausa prematura

Vedere: Insufficienza ovarica primitiva

Mesotelioma

ORPHA50251

MIM: 156240

Il mesotelioma maligno è una malattia maligna fatale associata all'amianto, che origina dalle cellule mesoteliali delle cavità pleuriche e peritoneali, dal pericardio e dalla tunica vaginale. La prevalenza esatta non è nota, ma si calcola che i mesoteliomi rappresentino meno dell'1% di tutti i tumori. La sua incidenza è in aumento, con un picco atteso nei prossimi 10-20 anni. Il mesotelioma pleurico maligno è la forma più comune di mesotelioma. Le caratteristiche cliniche comprendono il dolore al torace e la dispnea. La fame d'aria, causata dai versamenti pleurici, in assenza di dolore al torace, viene segnalata in circa il 30% dei pazienti. La malattia esordisce spesso con il riscontro di una massa a livello del torace, perdita di peso, sudorazione, dolore addominale e ascite (da coinvolgimento peritoneale). Il mesotelioma deve essere ricondotto all'esposizione diretta all'asbesto; l'anamnesi è positiva per un'esposizione lavorativa in oltre il 90% dei casi. Il mesotelioma può originare sia da un'esposizione paralavorativa, sia da un'esposizione non occupazionale, ma di tipo "ambientale". Il mesotelioma spontaneo o idiopatico può insorgere in assenza di un'esposizione all'amianto, con un tasso spontaneo nell'uomo di circa 1/1.000.000. È essenziale, ai fini diagnostici, rivelare la combinazione tra una storia di esposizione all'amianto e un esame radiologico patologico. Può essere difficile differenziare le malattie maligne della pleura da quelle benigne. Alla TAC i criteri maggiormente evocativi, che devono orientare per le forme maligne sono: 1) la presenza di un contorno alla periferia della pleura; 2) un ispessimento nodulare della pleura; 3) un ispessimento della pleura >1 cm; 4) l'interessamento della pleura del mediastino. Si raccomanda la presa in carico da parte di un gruppo multidisciplinare, per assicurare interventi appropriati e immediati, che utilizzino la combinazione di radioterapia, chemioterapia, chirurgia e la terapia sintomatica palliativa nelle fasi terminali. Si devono considerare anche le problematiche correlate alla depurazione. L'attesa di vita nei mesoteliomi maligni è ridotta, con un'età media di sopravvivenza di circa un anno dalla diagnosi. *Autori: Dott. A.J. Moore, Dott. R. Parker, Dott. J. Wiggins (dicembre 2008)*. Tratto da Malignant mesothelioma. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:34.

Associazioni

ALTI - Associazione Io, "domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Metacondromatosi

ORPHA2499

MIM: 156250

La metacondromatosi (MC) è una malattia rara caratterizzata da encondromi multipli e lesioni simili agli osteocondromi. Sono stati descritti circa 25 casi; la prevalenza non è nota. I primi segni compaiono entro i 10 anni. Nella maggior parte dei casi insorgono osteocondromi sulle dita delle mani e dei piedi, encondromi sulle creste iliache e sulle metafisi della ossa lunghe. Gli osteocondromi sono piccoli e interessano la cartilagine di accrescimento dell'osso. La metacondromatosi non causa né l'accorciamento né l'incurvamento delle ossa lunghe e neppure la deformazione delle articolazioni o la loro sublussazione. Le lesioni regrediscono o si riducono di dimensioni spontaneamente. È una malattia a trasmissione autosomica dominante, ma i geni-malattia e la patogenesi non sono ancora noti. La diagnosi si basa sui segni clinici, sui rilievi radiografici e sulla storia familiare. I segni radiografici diagnostici sono gli osteocondromi a livello delle metafisi delle ossa corte tubulari (mani e piedi), orientati verso le articolazioni, associati agli encondromi. La diagnosi differenziale si pone con gli osteocondromi multipli ereditari (MO; si veda questo

termine), che interessano prevalentemente le ossa lunghe, in cui le lesioni insorgono sulle articolazioni o sulla cartilagine di accrescimento, causando la deformazione o l'accorciamento dell'osso. Altre malattie da porre in diagnosi differenziale sono la malattia di Ollier e la sindrome di Maffucci (nella quale gli encondromi multipli insorgono nel midollo dell'osso e sono di solito monolaterali) e la displasia epifisaria emimelica (DEH; caratterizzata dallo spiccato accrescimento della cartilagine nelle estremità inferiori di un emisoma) (si vedano questi termini). La consulenza genetica è consigliata sia per il paziente che per i familiari. Non è possibile la diagnosi prenatale. Può essere necessario l'intervento ortopedico per asportare l'ostecondroma, in caso di trasformazione maligna a livello delle dita dei piedi e delle mani. Fino ad ora non sono stati osservati casi di trasformazione maligna. Non è possibile prevedere il decorso clinico della malattia, dato che la crescita di alcune lesioni coincide con la regressione di altre. Possono verificarsi paralisi nervose e complicazioni vascolari (necrosi avascolare della testa del femore; si veda questo termine). *Autori: Dott. C.M.A. Reijnders e Dott. J.V.M.G. Bovée (febbraio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Metaplasia mieloide agnogenica

Vedere: Mielofibrosi con metaplasia mieloide

Metemoglobinemia ereditaria

ORPHA621

MIM: 250700

La metemoglobinemia ereditaria (HM) è una rara alterazione del globulo rosso che si distingue in due fenotipi clinici principali: la metemoglobinemia congenita (o ereditaria) autosomica recessiva tipo 1 e la forma tipo 2 (RCM/RHM tipo 1; RCM/RHM tipo 2; si vedano questi termini). Nell'RCM tipo 1 la cianosi, già presente alla nascita, è l'unico sintomo; è ben tollerata e si associa a lieve cefalea, affaticamento e affanno dopo gli sforzi. L'RCM tipo 1 è causata dalla mutazione del gene *CYB5R3* (22q13.31-qter), che codifica il NADH-citocromo b5 riduttasi (Cb5R), il cui deficit è confinato agli eritrociti. L'RCM tipo 2, caratterizzata dalla perdita totale della funzione della Cb5R, è la forma più grave. La cianosi si associa a disturbi neurologici (con deficit mentale, microcefalia, ritardo della crescita, opistotono, strabismo e ipertonia), che di solito si evidenziano attorno al quarto mese di vita. Fino ad ora sono state identificate 40 diverse mutazioni nel gene *CYB5R3*, alcune delle quali sono state osservate in entrambe le forme di RCM. L'RCM tipo 1 si associa di solito a mutazioni missenso, mentre l'RCM tipo 2 si associa più frequentemente a mutazioni troncanti, che esitano nella rottura del sito attivo. Esistono altre due forme di RCM. Con RCM tipo 3 si indicava il fenotipo caratterizzato da cianosi senza anomalie neurologiche, nella quale era assente la Cb5R nei leucociti, nelle piastrine e negli eritrociti. Questa differenziazione non è stata più considerata dopo la scoperta delle varianti del *CYB5R3*; per questo, il termine RCM tipo 3 viene oggi usato raramente. L'RCM tipo 4 è una malattia molto rara, associata a cianosi cronica, dovuta a mutazioni del gene *CYB5A* (18q23), che codifica il citocromo b5. Inoltre, ci sono altre due segnalazioni di deficit di NADPH riduttasi, ma in una di esse (identificata attraverso l'incapacità a metabolizzare il blu di metilene) la metemoglobinemia non era presente, indicando che questa via metabolica avrebbe un'importanza fisiologica limitata. È possibile inoltre che le mutazioni del substrato della NADPH riduttasi, che non è stato ancora identificato, possano avere un effetto minore sulla riduzione della metemoglobina. La terapia della metemoglobinemia si basa sulla somministrazione di blu di metilene e/o di acido ascorbico. Sebbene nei casi meno gravi l'acido ascorbico sia sufficiente a ridurre la cianosi, i tempi di reazione sono più lunghi rispetto a quanto è possibile ottenere con l'uso combinato dei due farmaci. Tuttavia que-

sta terapia non ha alcun effetto sulla disfunzione neurologica nell'RCM tipo 2. *Autori: Dott. M.J. Percy e Dott. T.R. Lappin (novembre 2008)*.

Associazioni

ABE - Associazione Bambino Emopatico Caltanissetta
ATDL - Associazione Talassemici Drepanocitici Lombardi

Metemoglobinemia ereditaria recessiva, tipo 1

ORPHA139373

MIM: 250800

La metemoglobinemia ereditaria recessiva tipo 1, nota anche come metemoglobinemia congenita autosomica recessiva tipo 1 (RCM tipo 1/RHM tipo 1) è una rara alterazione del globulo rosso, caratterizzata da un'elevata concentrazione di metemoglobina e cianosi a partire dalla nascita. La prevalenza non è nota, ma fino ad oggi sono stati descritti circa 50 casi. La cianosi alla nascita è l'unico sintomo e la malattia viene ben tollerata, con lieve cefalea, affaticamento e affanno dopo lo sforzo. La RCM tipo 1 è causata da una mutazione del gene *CYB5R3* (22q13.31-qter), che codifica l'enzima NADH-citocromo b5 riduttasi. Nella RCM tipo 1 il deficit di Cb5R è limitato agli eritrociti, mentre la forma più grave della malattia, la RCM o RHM tipo 2 (si veda questo termine), è caratterizzata dalla perdita totale della funzione di Cb5R. I tre principali strumenti diagnostici sono l'esame spettrofotometrico della percentuale di metemoglobina presente nei globuli rossi, la determinazione dei livelli della Cb5R nei globuli rossi e l'analisi della sequenza del gene *CYB5R3*. La diagnosi differenziale principale si pone con l'RCM tipo 2, in quanto sia l'RCM tipo 1 che tipo 2 presentano cianosi già alla nascita. Per differenziare le due forme è necessario quantificare lo sviluppo cognitivo attorno al quarto mese di vita. È necessario porre in diagnosi differenziale anche altre cause di cianosi (patologie cardiache e respiratorie, assunzione di farmaci ossidanti). I dosaggi enzimatici e l'analisi molecolare dei genitori sono utili per comprendere le modalità di trasmissione della malattia e, eventualmente, per definire il tipo di RCM. In caso di metemoglobinemia grave, la terapia si basa sull'uso del blu di metilene isolato o in associazione con l'acido ascorbico. Sebbene l'acido ascorbico agisca direttamente sulla metemoglobina, riducendola, la velocità di reazione è più lenta rispetto a quella dei farmaci combinati. Nei casi meno gravi, l'acido ascorbico da solo è sufficiente a ridurre la cianosi; invece il blu di metilene stimola la produzione del substrato NADPH ridotto, in quanto agisce sulla via del pentoso fosfato dei globuli rossi. L'RCM tipo 1 consente di vivere una vita normale; gli unici sintomi sono l'affaticamento e la dispnea. Di solito la malattia viene ben tollerata, anche quando il livello di metemoglobina raggiunge il 40%. *Autori: Dott. M.J. Percy e Dott. T.R. Lappin (novembre 2008)*.

Associazioni

ABE - Associazione Bambino Emopatico Caltanissetta
ATDL - Associazione Talassemici Drepanocitici Lombardi

Metemoglobinemia ereditaria recessiva, tipo 2

ORPHA139380

MIM: 250800

La metemoglobinemia congenita recessiva tipo 2, nota anche come metemoglobinemia ereditaria autosomica recessiva tipo 2 (RHM tipo 2/RCM tipo 2), è una malattia rara degli eritrociti, caratterizzata da encefalopatia grave, associata a distonia generalizzata e leggera cianosi. La prevalenza non è nota, ma sono stati descritti meno di 100 casi. Il fenotipo clinico completo si manifesta attorno al nono mese di vita. I segni neurologici sono relativamente omogenei. È sempre presente un'encefalopatia fissa grave, associata a ritardo psicomotorio, distonia generalizzata, che si associa spesso a ipotonia assiale e a movimenti coreoatetotici diffusi. Con il

tempo, l'ipotonia assiale tende a migliorare, i disturbi motori diminuiscono e la distonia diventa maggiormente controllabile. È sempre presente microcefalia e sono comuni il ritardo progressivo della crescita e lo strabismo convergente. Sono stati descritti occasionalmente epilessia refrattaria e disturbi del comportamento. I pazienti che superano i dieci anni di vita presentano gravi deformazioni scheletriche secondarie alla distonia cronica. La cianosi è il segno critico per la diagnosi, anche se può essere identificato con una certa difficoltà. Si accentua in presenza di stress o di infezioni, ma può rimanere non diagnosticato per anni. Sono stati osservati rari casi atipici a decorso più lieve e con attese di vita più lunghe. La RHM tipo 2 è dovuta al deficit generalizzato di NADH-citocromo b5 riduttasi 3 (Cb5R), a differenza della RHM/RCM tipo 1 (si veda questo termine) nella quale il deficit di Cb5R è limitato agli eritrociti. Le mutazioni del gene che codifica per Cb5R (CYB5R3; 22q13.31-qter), che causano il fenotipo della RHM tipo 2, producono un'alterazione dello splicing, la rottura del sito attivo o la formazione di una proteina tronca. L'enzima è quindi inattivo sia nella forma solubile che in quella legata alla membrana in tutti i tipi di cellule. La diagnosi viene confermata attraverso il rilevamento di una riduzione dell'attività della cytb5 riduttasi negli eritrociti e nei leucociti, e dall'analisi molecolare del gene-malattia. La principale diagnosi differenziale alla nascita si pone con la RHM tipo 1, nella quale l'unico sintomo è la cianosi. Non è possibile distinguere clinicamente le due malattie prima che si manifestino le differenze relative nello sviluppo cognitivo. La microcefalia può suggerire il tipo 2 della malattia, anche se spesso è progressiva e può non essere presente alla nascita. Dato che la malattia ricorre in media nel 25% dei figli dei genitori portatori sani del gene mutato, deve essere offerta alle famiglie a rischio la diagnosi prenatale, che si basa sull'analisi molecolare sui villi coriali. Non è al momento disponibile una terapia in grado di rallentare il deterioramento neurologico. La cianosi viene trattata con il blu di metilene, la riboflavina o l'acido ascorbico. I pazienti possono beneficiare di un trattamento sintomatico dei disturbi del movimento. In passato le attese di vita per i pazienti non superavano i 10 anni. Tuttavia, sono stati descritti alcuni pazienti più anziani (anche di 24 anni) affetti dalla malattia conclamata grave, che non sembrano presentare disturbi tali da mettere a rischio la loro vita. La sopravvivenza del paziente dipende probabilmente dalle concomitanti anomalie della deglutizione, nonché dalla presa in carico complessiva. *Autore: Dott. E. Roze (gennaio 2009)*.

Associazioni

ABE - Associazione Bambino Emopatico Caltanissetta
ATDL - Associazione Talassemici Drepanocitici Lombardi

Metilmalonicaciduria - omocistinuria

Vedere: Acidemia metilmalonica - omocistinuria

Metilmalonicaciduria - omocistinuria, tipo cblF

ORPHA79284

MIM: 277380

Laboratori

Diagnosi biochimica delle acidosi organiche (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

MGA, tipo 3

Vedere: Aciduria 3-metilglutaconica, tipo 3

MGA, tipo 4

Vedere: Aciduria 3-metilglutaconica, tipo 4

MGA, tipo 1

Vedere: Aciduria 3-metilglutaconica, tipo 1

Miastenia acquisita

Vedere: Miastenia grave

Miastenia grave

ORPHA589

MIM: 159400

La miastenia grave (MG) è una malattia autoimmune delle giunzioni neuromuscolari. Il tasso di prevalenza è stato calcolato in 1/5.000. La MG è caratterizzata da debolezza muscolare con affaticamento, fluttuante ma non dolorosa, che interessa specifici gruppi muscolari. La debolezza oculare associata a ptosi asimmetrica e diplopia binoculare è il sintomo iniziale più caratteristico, mentre la debolezza degli arti o orofaringea isolata o precoce è meno comune. Il decorso è variabile e molti pazienti affetti da debolezza oculare iniziale sviluppano debolezza degli arti o bulbare nei tre anni successivi al primo sintomo. La MG è dovuta a una reazione immunitaria, mediata dalle cellule T, nella regione della placca motrice della membrana postsinaptica. Nei pazienti con debolezza muscolare con affaticamento, la diagnosi di MG è supportata dai test farmacologici con il cloruro di edrofonio, che migliora significativamente la forza, da test elettrofisiologici, associati a esami basati sulla stimolazione ripetitiva dei nervi (RNS) e/o da un'elettromiografia a fibra singola (EMG), che rivela un'anomalia primitiva delle giunzioni neuromuscolari postsinaptiche, e dalla dimostrazione nel siero di anticorpi antirecettori dell'acetilcolina (AChR) o antitirochinasi muscolare (MuSK). La diagnosi differenziale si pone con le sindromi miasteniche congenite, la sindrome di Lambert-Eaton, il botulismo, l'intossicazione da organofosfato, i disturbi mitocondriali compresa l'oftalmoplegia esterna progressiva, la poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria (AIDP), la malattia dei motoneuroni e l'ischemia del tronco cerebrale. Il trattamento deve essere specifico e può comprendere la terapia sintomatica con inibitori della colinesterasi e la modulazione immuno con corticosteroidi, aziotiprina, ciclosporina e mofetil micofenolato. La plasmaferesi (PEX) o le immunoglobuline per via endovenosa (IVIg) migliorano rapidamente, ma solo temporaneamente, le crisi miasteniche e le esacerbazioni. La prognosi al momento è buona con un tasso di mortalità inferiore al 5% e le aspettative di vita sono normali grazie al miglioramento dei test diagnostici, dell'immunoterapia e delle cure intensive. * Autori: Dott. Juel e Dott. M. Massey (November 2007). * Tratto da Myasthenia gravis. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:44.

Laboratori

Diagnosi biochimica della miastenia grave

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO
Dr. ANDRETTA Francesca, Dr. MANTEGAZZA Renata

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale
AIM - Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta - ONLUS
UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miastenia grave autoimmune

Vedere: Miastenia grave

Micetoma

ORPHA2583

I micetomi sono pseudotumori sottocutanei infiammatori, che contengono granuli o grani fungini o di actinomiceti (batteri con filamenti ramificati). L'incidenza annuale non è nota. Gli agenti che causano il micetoma sono saprofiti molto comuni, presenti nel suolo e sui cespugli spinosi nei climi semidesertici. L'infezione umana avviene a seguito di traumi cutanei lo-

calzizzati (puntura di un ago o infissione di schegge di legno) o attraverso ferite preesistenti. La patologia è endemica nelle aree settentrionali tropicali ed è stata descritta per la prima volta nel secolo scorso da McGill nell'area di Madura (che ha dato il nome alla malattia nota come "piede di Madura"). La caratteristica tipica dei micetomi micotici è la tumefazione indolore che si forma lentamente sul piede e che si associa a fistole che rilasciano dei grani. I micetomi da actinomiceti sono molto frequenti in America latina, dove causano tumefazioni infiammatorie dolorose associate a numerose fistole e grani. È spesso colpito anche l'osso sottostante. La diagnosi si effettua con l'esame al microscopio dei grani e l'analisi delle colture. Le diagnosi differenziali si pongono con le altre tumefazioni di origine diversa. Il trattamento medico con i solfonici può guarire i micetomi da actinomiceti, mentre la chirurgia è il trattamento di elezione per i micetomi micotici. La profilassi consiste nel disinfettare le ferite e nell'indossare le scarpe. La prognosi è poco buona per i micetomi micotici. *Autore: Dott. A. Datry (ottobre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Micosi fungoide classica

ORPHA2584

MIM: 254400

La micosi fungoide classica è la forma più comune di micosi fungoide (MF; si veda questo termine), un linfoma cutaneo a cellule T, caratterizzato da una progressione lenta delle macchie verso la formazione di placche maggiormente infiltrate o di tumori. L'incidenza annuale della MF e delle sue varianti è stimata tra 1/350.000 e 1/110.000, compresa la MF classica che è responsabile da sola dell'80-90% dei casi. Il rapporto maschi/femmine è 2:1. Colpisce prevalentemente gli adulti e le persone anziane (età media: 55-60 anni). I primi segni sono le lesioni del derma, in forma di placche piatte, localizzate soprattutto sulle natiche e su altre zone non esposte al sole (parte bassa del tronco, cosce, mammelle). Le placche sono ipo- o iperpigmentate nella popolazione nera. Una caratteristica tipica è il prurito. Negli stadi più avanzati della malattia possono manifestarsi placche infiltrate e tumori nodulari di colore rosso-violetto o un eritema generalizzato. I linfonodi sono la sede extracutanea maggiormente colpita. Anche gli organi possono essere coinvolti (fegato, polmone, midollo spinale). L'eziologia non è ancora nota. La diagnosi si basa sulla presentazione clinica e viene confermata dalla biopsia cutanea. Le indagini istologiche rivelano la predominanza di piccole cellule pleiomorfiche (cerebriformi) con epidermotropismo. Nella maggior parte dei casi, l'immunoistopatologia mostra un fenotipo T-helper (CD3+, CD4+, CD45Ro+, CD8- e CD45Ra-). Il CD30 e/o i marker citotossici (cioè TIA-1) possono essere positivi negli stadi avanzati, soprattutto nei tumori con morfologia a grandi cellule. Solo in rari casi, i marker citotossici possono essere positivi nelle lesioni iniziali. L'analisi molecolare rivela una riorganizzazione clonale dei geni del recettore delle cellule T (che sono assenti nelle lesioni iniziali). Nei casi di MF avanzata bisogna ricorrere a indagini più approfondite, compresa la tomografia computerizzata e la tomografia a emissione di positroni. La diagnosi differenziale si pone con la dermatosi infiammatoria (cioè la dermatite atopica) negli stadi iniziali della malattia e con altri linfomi non-Hodgkin a grandi cellule negli stadi più avanzati. Le strategie terapeutiche nella fase iniziale comprendono la PUVA (fotochemioterapia), l'interferon alfa-2a, i retinoidi (da soli o in combinazione, compresi anche i nuovi retinoidi, come il be-xarotene), la chemioterapia topica, gli steroidi topici e l'UV-B a banda stretta (311 nm). Gli stadi più gravi possono essere trattati con la chemioterapia sistemica, la fotoforesi extracorporea e/o la radioterapia (compresa l'irradiazione total body). Altre terapie comprendono la chemioterapia (ad esempio gemcitabina, fludarabina e doxorubicina pegilata), denileukin diftotox, alemtuzumab e trapianto delle cellule staminali allo-geniche. Sono state proposte diverse altre opzioni terapeutiche che tuttavia sono state testate solo su un numero limitato

di pazienti. La malattia è a progressione lenta (dopo i sintomi iniziali, la malattia può progredire nell'arco di 10-30 anni). La prognosi dipende dallo stadio della malattia. *Autore: Dott. L. Cerroni (giugno 2009)*.

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Micosi fungoide follicolotopica

ORPHA178512

La micosi fungoide follicolotopica è una variante rara della micosi fungoide (MF; si veda questo termine), una forma di linfoma cutaneo a cellule T, caratterizzata da infiltrati follicolotropici nelle lesioni che sono simili a macchie o a placche e si localizzano sulla testa e sul collo. L'incidenza annuale della MF e delle sue varianti è stimata tra 1/350.000 e 1/110.000, compreso il 5% dei casi che è affetto dalla MF follicolotopica. Colpisce soprattutto i maschi e in particolare gli adulti. Le lesioni si manifestano come raggruppamenti di papule, placche o tumori e si sviluppano soprattutto nelle aree della testa e del collo. Caratteristiche comuni sono le placche infiltrate sotto le sopracciglia e l'alopecia. Il prurito può essere importante. Si osserva una degenerazione mucinosa del follicolo pilifero nella maggior parte dei casi, definiti come affetti da mucinosi follicolare associata a MF. Sono frequenti le infezioni batteriche secondarie. Come nella forma classica della MF, anche nella variante follicolare si registra una progressione della malattia e il coinvolgimento dei linfonodi e/o degli organi interni. L'eziologia è ancora sconosciuta. La diagnosi si basa sulla presentazione clinica e viene confermata dalla biopsia cutanea. Le indagini istologiche rivelano nell'epitelio follicolare un infiltrato variabile di cellule ipercromatiche di grandezza piccola, media e talvolta grande, con nuclei cerebriformi, che risparmiano l'epidermide. Nella maggior parte dei casi si osserva una degenerazione mucinosa dell'epitelio follicolare. L'immunoistopatologia di solito rivela un fenotipo T-helper (CD3+, CD4+ e CD8-). Le diagnosi differenziali principali si pongono con le dermatosi infiammatorie con coinvolgimento del follicolo pilifero, come il lichen pianopilare. I rapporti tra la mucinosi follicolare "idiopatica" e la MF non sono stati ancora chiariti. Il trattamento è sintomatico e comprende l'impiego della PUVA (fotochemioterapia), in combinazione con l'interferon alfa-2a e i retinoidi, l'irradiazione total body e la radioterapia locale nei tumori persistenti. La percentuale generale di sopravvivenza a 5 anni è del 70-80%. *Autore: Dott. L. Cerroni (giugno 2009)*.

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Microbrachicefalia - ptosi - schisi labiale

ORPHA2511

MIM: 268850

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra deficit cognitivo, microbrachicefalia, ipotelorismo, ptosi palpebrale, viso sottile/allungato, labioschisi e anomalie delle vertebre lombari, del sacro e del bacino. È stata descritta in 2 sorelle brasiliane. Si trasmette con modalità autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microcefalia - anomalie digitali - deficit cognitivo

ORPHA137653

MIM: 251255

Questa sindrome è caratterizzata da microcefalia congenita con fronte obliqua e appuntita, anomalie delle dita (alluce val-

go, sindattilia delle dita dei piedi, V dito corto con piega di flessione singola e assenza della piega interfalangea distale del IV dito) e deficit cognitivo che varia da moderato a grave. Finora sono stati descritti meno di 10 pazienti. La trasmissione è autosomica recessiva. Le analisi di linkage hanno identificato una regione candidata sul cromosoma 18 (18p11.2-q12.3). *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microcefalia - brachidattilia - cifoscoliosi ORPHA3433

Questa sindrome è caratterizzata da deficit cognitivo profondo, associato a microcefalia, bassa statura, brachidattilia tipo D, occipite piatto, rime palpebrali oblique verso il basso, orecchie grandi a bassa attaccatura, naso largo prominente e cifoscoliosi. È stata descritta in 3 sorelle. La malattia è probabilmente trasmessa come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microcefalia - cardiomiopatia ORPHA2515

MIM: 251220

La microcefalia-cardiomiopatia è caratterizzata da deficit cognitivo grave, microcefalia e cardiomiopatia dilatativa. Sono state osservate anche anomalie delle mani e dei piedi. Sono stati descritti 3 soggetti affetti. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microcefalia - deficit cognitivo - anomalie neurologiche e falangee ORPHA137658

Questa sindrome è caratterizzata da microcefalia, deficit cognitivo grave, anomalie delle falangi (sindattilia cutanea delle dita delle mani, brachiclinodattilia delle dita dei piedi e ipoplasia delle unghie) e sintomi neurologici (epilessia, paraplegia distonica/spastica e riflessi vivaci). È stata descritta in tre bambini nati da una coppia consanguinea di origine pachistana. Sono stati osservati anche ipotonia, ritardo della crescita pre- e postnatale, facies caratteristica (fronte larga con basso impianto dei capelli sulla fronte, sella nasale ampia, columella prominente, ali nasali ipoplasiche, filtro corto, bocca di aspetto rettilineo con labbra sottili, rime palpebrali oblique verso il basso) e atrofia ottica. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microcefalia - epilessia - ritardo mentale - cardiopatia ORPHA2519

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale, anomalie cardiache, micropene, ipotiroidismo, crisi epilettiche e anomalie scheletriche. È stata descritta in 2 maschi. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microcefalia - ernia iatale - sindrome nefrosica

Vedere: Sindrome di Galloway

Microcefalia - fusione delle vertebre cervicali

ORPHA2522

MIM: 251250

Questa sindrome è caratterizzata da microcefalia, dismorfismi facciali (naso a becco, orecchie a bassa attaccatura, rime palpebrali oblique verso il basso, micrognazia), deficit cognitivo, bassa statura e fusione delle vertebre cervicali che provoca la compressione del midollo spinale. È stata descritta in 2 fratelli nati da genitori consanguinei. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microcefalia - immunodeficienza - linforeticoloma

Vedere: Sindrome da rotture cromosomiche, tipo Nijmegen

Microcefalia - immunodeficienza - malattia linforeticolare

Vedere: Sindrome da rotture cromosomiche, tipo Nijmegen

Microcefalia - ipogammaglobulinemia - anomalie immunitarie

Vedere: Sindrome di Say-Barber-Miller

Microcefalia - ipogonadismo ipergonadotropico - bassa statura

Vedere: Sindrome di Mikati-Najjar-Sahli

Microcefalia isolata congenita ORPHA2512

MIM: 251200

La microcefalia isolata congenita è definita da una circonferenza occipitofrontale (OFC) inferiore alle 2 deviazioni standard (DS) per sesso ed età. La microcefalia grave si riferisce a una OFC inferiore a 3 DS. La microcefalia vera (MV) e la microcefalia con giri semplificati (MSG) sono forme genetiche di microcefalia congenita isolata (>3 DS alla nascita), in assenza di malformazioni extracerebrali. La loro incidenza è stata stimata tra 1/25.000 e 1/50.000 nati. Nella MV, il cervello è insolitamente piccolo a causa di un numero ridotto di neuroni, ma mantiene un quadro di giri normale e non presenta altre anomalie evidenti. Il ritardo mentale è di solito moderato e nella maggior parte dei casi, i pazienti non hanno difetti neurologici sistemici o convulsioni. Il peso cerebrale è tipicamente <500 g (un terzo del normale) e l'OFC è tra 24 e 29 cm alla nascita (OFC normale è maggiore di 32 cm). In passato la MSG è stata sottodiagnosticata come MV o lissencefalia. Questa malattia è definita da microcefalia congenita grave, giri di numero e profondità ridotti e corteccia normale o sottile. Sono stati delineati cinque tipi di MSG sulla base della RMN e degli esami neuropatologici, ma la MV e la MSG rappresentano probabilmente un continuum fenotipico. Il ritardo mentale varia da lieve e moderato (tipo 1) a grave (tipi 2 e 5). Possono essere presenti segni piramidali. Alcune forme (tipi 2 e 5) sono associate a convulsioni con esordio precoce e a una prognosi infausta. La MV e la MSG sono dovute all'anomala proliferazione neuronale e gliale. In entrambi i tipi, la corteccia ha uno spessore normale (da 2,5 mm a 4 mm) o ridotto e un aspetto citoarchitettico normale, con 6 strati di neuroni, che contrasta con le microlissencefalie o le lissencefalie con microcefalia, caratterizzate da spessore corticale anomalo e citoarchitettura anarchica. Queste malattie presentano una trasmissione autosomica recessiva. A oggi, non è stato asso-

ciato nessun locus alla MSG. Otto loci sono stati associati alla MV e tra questi sono stati identificati tre geni, MCPH1, ASPM, SLC25A19. Non esiste un trattamento specifico per la MV e la MSG. *Autore: Prof. A. Verloes (febbraio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microcefalia - microftalmia - ectrodattilia degli arti inferiori - prognatismo

Vedere: Sindrome MMEP

Microcefalia - micropene - convulsioni ORPHA2529

Questa sindrome è caratterizzata da microcefalia, ritardo psicomotorio, statura bassa, epilessia, anomalie delle mani e dei piedi e micropene con testicoli e scroto ipoplastici. Sono stati individuati quattro casi. È probabile la trasmissione dominante autosomica o legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microcefalia non sindromica, autosomica recessiva, con intelligenza normale

Vedere: Sindrome da rotture cromosomiche, tipo Nijmegen

Microcefalia - ritardo mentale - fistola tracheoesofagea

Vedere: Sindrome oculo-digito-esofago-duodenale

Microcefalia - sindrome oculo-digito-esofago-duodenale

Vedere: Sindrome oculo-digito-esofago-duodenale

Microcefalia - sordità ORPHA2533

MIM: 156620

Questa sindrome è caratterizzata da microcefalia, sordità, deficit cognitivo e dismorfismi facciali (asimmetria facciale, glabella prominente, orecchie a bassa attaccatura e a coppa, labbro inferiore prominente, micrognazia). È stata descritta in una coppia madre figlio. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microcoria congenita ORPHA566

MIM: 156600

La microcoria congenita è una rara patologia oftalmica bilaterale a trasmissione autosomica dominante, contraddistinta dalla completa assenza del muscolo dilatatore della pupilla. Alla nascita i bambini affetti presentano una pupilla piccola (<2 mm) e sembrano fissare in lontananza. La malattia può determinare una malformazione della parte anteriore dell'occhio, che causa un errore della rifrazione (miopia, astigmatismo) e talvolta un grave glaucoma giovanile. L'angolo irido-corneale può essere modificato e l'iride transilluminabile. A parte la mancanza del muscolo dilatatore, non si verificano altre conseguenze istologiche. Il gene-malattia è localizzato sul cromosoma 13 (13q31-32), in una regione di 3 cM. Marcatori intragenici tipo TYRP2, all'interno di un gene candidato coinvolto nella sintesi della melanina, hanno prodotto Lod Score elevati. Essi possono essere utili nell'identificare il gene

responsabile della microcoria congenita. Il trattamento è unicamente sintomatico. *Autore: Dott. O. Roche (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microcoria - nefrosi congenita

Vedere: Sindrome di Pierson

Microcornea - ectopia della coroide - ipoplasia maculare ORPHA2535

Questa sindrome è caratterizzata da microcornea, eventualmente associata a corectopia e ipoplasia della macula. È stata descritta in 3 persone su 2 generazioni di una famiglia. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microcornea - glaucoma - assenza del seno frontale ORPHA2536

MIM: 156700

Questa sindrome è caratterizzata da microcornea, glaucoma e assenza dei seni frontali. Sono stati descritti meno di 10 casi. È verosimile che la trasmissione sia autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microdelezione 17p11.2

Vedere: Sindrome di Smith-Magenis

Microdelezione 17p12

Vedere: Neuropatia ereditaria con paralisi da pressione

Microdelezione 17q11.2

Vedere: Sindrome rene-diabete MODY5

Microdelezione 22q11

Vedere: Monosomia 22q11

Microdelezione Xp22.3 ORPHA1643

MIM: 308200

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare delle delezioni Xp (gene STS)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra, Dr. SENSI Alberto

Diagnosi citogenetica ad alta risoluzione delle delezioni Xp Poliambulatorio, PERUGIA

Pr. GALLI Francesco, Dr. MARIOTTI Giacomo, Dr. POMILI Giovanni

Microdonzia - microtia tipo 1 - sordità ORPHA90024

MIM: 610706

Questa sindrome è caratterizzata da microtia tipo 1 (padiglione auricolare piccolo e condotto uditivo esterno stretto), microdonzia e sordità profonda, associate alla completa agenesia

delle strutture interne dell'orecchio. È stata descritta in 9 soggetti appartenenti a 3 famiglie. La trasmissione sembra essere autosomica recessiva. Le analisi di linkage seguite dal sequenziamento dei geni-malattia hanno identificato tre diverse mutazioni omozigoti nel gene FGF3 (localizzato sul cromosoma 11). *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microduplicazione 17p12

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 1A

Microftalmia - anchiloblefaron - ritardo mentale

ORPHA85275

MIM: 301590

Questa sindrome è caratterizzata da microftalmia, anchiloblefaron e ritardo mentale. È stata descritta in 7 uomini di 2 generazioni diverse di una famiglia del nord dell'Irlanda. È trasmessa come carattere recessivo legato all'X e il gene causativo è stato localizzato nella regione Xq27-q28. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microftalmia - aplasia del nervo ottico

Vedere: Displasia oculocerebrale

Microftalmia colobomatosa

ORPHA98938

MIM: 251505

Vedere: Anoftalmia - microftalmia isolata

Microftalmia con cisti colobomatosa

Vedere: Microftalmia colobomatosa

Microftalmia di Lenz

Vedere: Microftalmia, tipo Lenz

Microftalmia sindromica, tipo 1

Vedere: Microftalmia, tipo Lenz

Microftalmia sindromica, tipo 2

Vedere: Sindrome oculo-facio-cardio-dentale

Microftalmia sindromica, tipo 3

Vedere: Anoftalmia/microftalmia - atresia esofagea

Microftalmia sindromica, tipo 4

Vedere: Microftalmia - anchiloblefaron - ritardo mentale

Microftalmia sindromica, tipo 6

Vedere: Sindrome di Bakrania-Ragge

Microftalmia sindromica, tipo 7

Vedere: Sindrome MIDAS

Microftalmia sindromica, tipo 8

Vedere: Sindrome MMEP

Microftalmia sindromica, tipo 9

Vedere: Sindrome di Matthew-Wood

Microftalmia, tipo Lenz

ORPHA568

MIM: 309800

La microftalmia tipo Lenz è una sindrome colobomatosa, di origine genetica, legata al cromosoma X che associa al coloboma anoftalmia o microftalmia (97% dei casi) con cataratta. Dal punto di vista generale la malattia comporta un coinvolgimento dello scheletro e/o delle dita (79%), delle clavicole, dei pollici, con clinodattilia, ritardo mentale, difetti della crescita (66%), microcefalia (55%), padiglioni auricolari prominenti (53%), palato ogivale, anomalie dei denti (45%), ipoplasia renale (37%), criptorchidismo (34%), cardiopatia congenita (8%). È necessario trattare specificatamente ogni anomalia. *Autore: Dott. O. Roche (luglio 2005)*.

Associazioni

Fedra ONLUS

Microgastria - anomalie degli arti

ORPHA2538

MIM: 156810

La microgastria-anomalie degli arti è una malattia rara a eziologia sconosciuta. La maggior parte dei 50 casi di microgastria congenita descritti si associa a altre anomalie congenite: difetti in riduzione degli arti (agenesia del pollice monolaterale o bilaterale, agenesia del radio e dell'ulna, amelia totale), asplenia, malrotazione intestinale, simmetria epatica, anomalie cardiopolmonari, anomalie del sistema nervoso centrale e dei reni, schisi laringo-tracheo-bronchiale. La microgastria isolata è un difetto estremamente raro: sono stati descritti solo tre casi. La ridotta capacità dello stomaco determina megaesofago, incontinenza dello sfintere gastroesofageo, avversione per il cibo, vomito persistente, malnutrizione e infezioni ricorrenti delle vie respiratorie. L'evoluzione, nella maggior parte dei pazienti con microgastria grave precedentemente descritti, è la morte o la malnutrizione molto grave. Si ritiene che l'associazione tra microgastria e difetti in riduzione degli arti origini da uno sviluppo anomalo del mesoderma durante la quarta-quinta settimana di vita embrionale. In un caso di microgastria isolata congenita è stato ipotizzato che l'arresto dello sviluppo sia avvenuto almeno dopo l'ottava settimana di vita fetale ed è stato postulato un ruolo decisivo della notocorda. La presenza di gemelli in 3 su 13 casi ha suggerito che il complesso microgastria-difetto in riduzione degli arti sia correlato alla gemellarità stessa. Non esiste evidenza di un'eredità mendeliana per i difetti in riduzione degli arti e la microgastria. Il quadro clinico della microgastria congenita dipende dallo stadio in cui si è arrestato lo sviluppo embrionale dello stomaco ed è spesso evidente sin dalla nascita. Nei bambini con gravi sintomi di reflusso sin dalla nascita, deve essere ricercata una possibile riduzione della capacità gastrica con lo studio del tratto gastrointestinale superiore con mezzo di contrasto. Un trattamento medico prolungato per la microgastria congenita non dà benefici, poiché le dimensioni dello stomaco non aumentano significativamente con il passare del tempo. In assenza di altre anomalie congenite letali associate, questa condizione può essere trattata con successo con un aumento precoce delle dimensioni dello stomaco, che permette di tollerare l'aumento della somministrazione di cibo per via orale. Un intervento chirurgico precoce (tasca di Hunt-Lawrence) aumenta l'apporto nutrizionale e facilita il raggiungimento di una crescita normale e lo sviluppo. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microlissencefalia

ORPHA1083

MIM: 257320

La microlissencefalia è una forma di lissencefalia caratterizzata dalla presenza di microcefalia grave. Origina da un'anomalia della proliferazione o della sopravvivenza neuronale, associata a difetti della migrazione neuronale. Sono stati identificati due tipi principali di microlissencefalia: il tipo A (precedentemente definito sindrome di Norman-Roberts senza anomalie infratentoriali); il tipo B (o sindrome di Barth), che si associa a grave ipoplasia del cervelletto e del corpo calloso. *Autore: Prof. A. Verloes (marzo 2004)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Microlissencefalia, tipo A

Vedere: Sindrome lissencefalica, tipo Norman-Roberts

Microlissencefalia, tipo B

ORPHA101052

La microlissencefalia tipo B è caratterizzata dall'associazione tra lissencefalia classica e microcefalia grave, ipoplasia cerebellare grave e agenesia del corpo calloso. La prevalenza non è nota. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2008)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Microsomia emifacciale

Vedere: Sindrome di Goldenhar

Microsporidiosi

ORPHA2552

La microsporidiosi è una parassitosi causata dai microsporidi (protozoi parassiti). L'incidenza annuale non è nota e la distribuzione geografica non ancora definita. I pazienti immunodeficienti (soggetti affetti da AIDS e i pazienti sottoposti al trapianto di un organo o del midollo osseo) rappresentano i bersagli principali della malattia. L'infezione causa diarrea cronica, che esita in una grave perdita di peso. I microsporidi sono parassiti eucarioti unicellulari senza mitocondri, che causano infezioni opportunistiche. Più precisamente, i microsporidi sono parassiti intracellulari. All'iniziale stadio asessuale proliferativo (merogonia) segue uno stadio diffusivo (sporogonia), che porta allo sviluppo delle spore. Le spore piccole (da 1 a 3 µm, a seconda della specie) rappresentano la forma più resistente e diffusiva e sono caratterizzate da un filamento polare, con cui sono in grado di perforare la parete cellulare e iniettare il materiale nucleare. Si sviluppano in particolare nelle cellule intestinali, ma possono svilupparsi anche negli adipociti, nelle cellule epiteliali e nelle cellule ematiche. Nell'uomo sono stati descritti diversi generi, tra i più comuni, l'*Encephalitozoon* e l'*Enterocytozoon*. La contaminazione avviene probabilmente a seguito dell'ingestione di spore presenti nell'acqua o nel cibo. È probabile anche una contaminazione interumana diretta. La diagnosi si basa sull'identificazione delle spore attraverso indagini di laboratorio. Le diagnosi differenziali si pongono con gli altri generi di microsporidi. Il trattamento con albendazolo è ben tollerato ed è efficace, con la sola eccezione dei pazienti con infezioni da *Enterocytozoon bieneusi*, nei quali è efficace solo la fumagillina, che peraltro è ematossica. La prognosi può essere grave nei pazienti immunodeficienti. *Autore: Dott. A. Detry (ottobre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microtia

ORPHA83463

MIM: 128800

Associazioni

Fedra ONLUS

Microtia - anomalia dell'arco aortico

Vedere: Sindrome isotretinoina-simile

Microtia bilaterale**- sordità - palatoschisi**

ORPHA140963

MIM: 612290

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra microtia bilaterale, sordità che varia da grave a profonda e palatoschisi. È stata descritta in 4 soggetti appartenenti a una famiglia iraniana consanguinea. La sindrome è dovuta alle mutazioni puntiformi del gene HOXA2, un gene che si è già dimostrato coinvolto nello sviluppo dell'apparato uditivo nei topi. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Microtia - coloboma oculare**- imperforazione****del dotto nasolacrimal**

ORPHA139450

MIM: 611863

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra microtia, coloboma oculare e imperforazione del dotto nasolacrimal. È stata descritta solo una famiglia. La trasmissione è autosomica dominante e il fenotipo si associa alla presenza di cinque copie di una regione a numero di copie variabile (CNV), localizzata sul cromosoma 4pter. Si tratta del primo esempio di una CNV amplificata, associata ad una patologia mendeliana. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

MIDD

Vedere: Diabete-sordità a trasmissione materna

Mielinoli centrale diffusa

Vedere: Sindrome CACH

Mielite necrotizzante subacuta

Vedere: Sindrome di Foix-Alajouanine

Mielite subacuta ascendente necrotizzante

Vedere: Sindrome di Foix-Alajouanine

Mielite trasversa acuta idiopatica

ORPHA139423

La mielite trasversa acuta idiopatica (MTA idiopatica) è una malattia infiammatoria, immunomediata, demielinizzante del midollo spinale, che interessa il sistema motorio, sensoriale e autonomo. L'incidenza annuale è stimata tra 1/1.000.000 e 1/250.000. Può insorgere in tutti i soggetti, senza distinzione di età e di sesso. L'infiammazione del midollo spinale è focale; i segni e i sintomi sono di solito bilaterali e dipendono dall'estensione e dalla localizzazione della lesione, che di solito interessa il midollo spinale toracico. La fase più acuta della malattia viene raggiunta tra le 4 ore e i 21 giorni dall'insorgenza della lesione. L'interessamento dell'apparato motorio comporta astenia agli arti, rigidità e spasmi muscolari. Il coinvolgimento del midollo superiore causa disturbi respiratori.

I sintomi sensoriali caratteristici comprendono le rachialgie, le parestesie, l'insensibilità e la neuropatia. Il paziente può avvertire una fastidiosa sensazione di restrizione al tronco e dolori al rachide. Le alterazioni del sistema autonomo provocano disturbi della sfera sessuale, urgenza/incontinenza urinaria o dell'alvo. La disreflessia del sistema autonomo (DSA), che produce improvvisi aumenti della pressione arteriosa e bradicardia, è una complicazione che insorge nei soggetti con lesioni midollari al livello di D6 e più distalmente, di solito in associazione alla grave mielite. L'eziologia di questa malattia idiopatica non è nota. Di solito, nelle tre settimane precedenti l'insorgere dei sintomi, è presente un'affezione virale (ad esempio delle vie aeree superiori) e si ritiene che la mielite sia causata da una risposta immunitaria ritardata a un'infezione microbica recente che aggredisce il midollo spinale. L'approccio diagnostico consiste nella conferma della diagnosi di mielite (alla risonanza magnetica, RMN, si riscontrano protusioni e lesioni trasverse del midollo spinale, che in alcuni casi possono essere estese longitudinalmente) e nell'esclusione delle cause secondarie (RMN del cervello, sierologia e analisi del liquido cerebrospinale per escludere la MTA secondaria; si vedano questi termini), che possono associarsi alle malattie recidivanti che dovrebbero essere trattate con terapie profilattiche. La diagnosi differenziale si pone con le compressioni acute (per esempio metastasi e ascesso epidurale) e con infarto del midollo spinale. Il trattamento intensivo si basa sulla terapia con corticosteroidi e sulla plasmaferesi. Non sono ancora noti gli effetti della terapia con immunoglobuline e con la ciclofosfamide. Il trattamento a lungo termine è soprattutto sintomatico e comprende la terapia riabilitativa. La prognosi è variabile e non può essere prevista. La guarigione inizia di solito dopo 2-12 settimane dall'esordio dei sintomi. La ripresa completa, che si verifica solo in un terzo dei casi, può realizzarsi anche dopo anni e sono frequenti gli esiti permanenti (invalidità moderata in un terzo dei casi e grave negli altri casi). *Autori: A. Jones e Dott. A. Jacob (febbraio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Mielite trasversa acuta secondaria ORPHA139420

La mielite trasversa acuta secondaria (MTA secondaria) è caratterizzata da un'infiammazione focale del midollo spinale da causa conosciuta, di solito una malattia infiammatoria. L'incidenza esatta non è nota, per la molteplicità delle possibili cause. L'esordio, i segni e i sintomi, la gravità e il decorso clinico (monofasico o recidivante) variano a seconda della malattia associata. I segni e i sintomi della MTA secondaria sono simili a quelli della MTA idiopatica (si veda questo termine) e dipendono dall'estensione e dalla localizzazione dell'infiammazione. I segni e i sintomi più comuni sono quelli motori (astenia agli arti, rigidità, spasmi muscolari con insufficienza respiratoria in alcuni casi), sensoriale (rachialgie, parestesie, intorpidimento e neuropatia) e del sistema autonomo (disturbi della sfera sessuale, urgenza/incontinenza urinaria o dell'alvo e disreflessia). Inoltre, a seconda della malattia associata, la MTA secondaria può interessare anche altre parti del sistema nervoso: nervi ottici nei soggetti affetti da sclerosi multipla (SM) e da neuromielite ottica (NMO); nervi periferici nei soggetti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES; si vedano questi termini). La MTA secondaria può essere inoltre secondaria alla sindrome di Sjögren (si veda questo termine) o a un'invasione batterica, parassitaria o virale, che interessa il midollo spinale. La diagnosi di mielite deve essere confermata dalla RMN del midollo spinale, che ad esempio evidenzia lesioni estese nei pazienti con NMO, lesioni localizzate o multifocali nei pazienti con SM. Gli esami di laboratorio sono necessari per identificare la causa della MTA secondaria: l'analisi del liquido cerebrospinale può rivelare la presenza di bande oligoclonali (comuni nella SM) o di infezioni batteriche, virali o parassitarie; la sierologia può evidenziare la presenza di autoanticorpi all'aquaporina-4 (NMO), anticorpi anti-DNA (LES) o anticorpi anti-Ro/SS-A (sindrome di Sjögren). I potenziali evo-

cati visivi possono essere alterati. La diagnosi differenziale si pone con la MTA idiopatica, causata probabilmente da una reazione immunitaria ritardata a un'infezione recente, la mielopatia trasversa acuta associata a fistole arterovenose, i tumori, i traumi, l'infarto e la compressione del midollo spinale. Il trattamento deve essere definito in base alla causa principale della malattia e comprende le terapie mirate con steroidi e la plasmaferesi nei soggetti resistenti agli steroidi. Per evitare recidive e per rallentare la progressione della malattia, la terapia a lungo termine comprende il trattamento sintomatico, la terapia riabilitativa e la terapia di mantenimento. La prognosi è variabile e dipende dalla risposta al trattamento, dalla malattia associata e dalla prevenzione delle recidive. *Autori: A. Jones e Dott. A. Jacob (febbraio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Mielofibrosi con metaplasia mioeloide ORPHA824

MIM: 254450

Laboratori

Diagnosi molecolare della mielofibrosi con metaplasia mioeloide (gene JAK2)

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA
Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMÌ Corrado

Diagnosi molecolare delle sindromi mieloproliferative (gene JAK2)

Biodiversity, BRESCIA
Dr. ALBAROSA Ruth, Dr. MANTERO Giovanni

Diagnosi molecolare della mielofibrosi con metaplasia mioeloide (gene JAK2)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Mielofibrosi idiopatica

Vedere: Mielofibrosi con metaplasia mioeloide

Mielomalacia angioipertrofica subacuta

Vedere: Sindrome di Foix-Alajouanine

Mieloma multiplo ORPHA29073

MIM: 254500

Il mieloma multiplo (MM) è un tumore, attualmente non curabile, del midollo osseo, caratterizzato da osteopenia diffusa, lesioni litiche focali, fratture patologiche, ipercalcemia e dolori ossei. La prevalenza varia tra 0,5 - 1/100.000 nella popolazione asiatica, tra 10 - 12/100.000 negli afro-americani. Il MM è più comune negli uomini. I primi sintomi si presentano verso i sessant'anni. Le terapie attuali comprendono steroidi, agenti alchilanti, bisfosfonati e la chemioterapia a alto dosaggio, associata al trapianto di cellule staminali autologhe. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica molecolare del mieloma multiplo

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, GENOVA
Dr. FUGAZZA Giuseppina, Pr. SESSAREGO Mario

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare del mieloma multiplo

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. BERNASCONI Paolo, Dr. BONI Marina, Dr. DAMBRUOSO Irene, Dr. GIARDINI Ilaria

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare del mieloma multiplo

Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLLO (TO)
Dr. CASORZO Laura, Dr. RISIO Mauro

Diagnosi citogenetica molecolare del mieloma multiplo

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA

Dr. MONTALDI Anna

Diagnosi citogenetica molecolare del mieloma multiplo

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI

Dr. CAVALIERE Maria Luigia, Dr. VICARI Laura

Diagnosi molecolare del mieloma multiplo (gene BCL1)

Azienda Ospedaliera "Infermi", RIMINI

Dr. BAGLI Laura, Dr. INNOCETA Anna Maria, Pr. RAVAIOLI Alberto

Diagnosi citogenetica molecolare del mieloma multiplo

Azienda USL RMA - Centro per la Salute della Donna S. Anna, ROMA

Dr. GELLI Gian Franco, Dr. IACOBELLI Nadia, Dr. MUZI Maria Cristina, Dr. RASO Barbara

Associazioni

AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma - ONLUS

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Mielopatia angiodesgenetica necrotizzante

Vedere: Sindrome di Foix-Alajouanine

Mielosclerosi associata a metaplasia mieloide

Vedere: Mielofibrosi con metaplasia mieloide

Mioclonia - atassia cerebellare - sordità ORPHA2589

MIM: 159800

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra mioclonia, atassia cerebellare e sordità neurosensoriale. Finora sono stati descritti meno di 10 casi. La sordità è generalmente diagnosticata durante l'infanzia o la prima età adulta e gli spasmi mioclonici iniziano durante l'adolescenza. La trasmissione sembra essere autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Mioclonia palpebrale con e senza assenze

Vedere: Sindrome di Jeavons

Mioclonia - atrofia muscolare distale ORPHA2590

MIM: 159950

Questa sindrome è caratterizzata da mioclonia ereditaria e atrofia muscolare distale progressiva. Sono stati descritti meno di 10 casi. Il trattamento al clonazepam permette la scomparsa completa e definitiva della mioclonia. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Miodisplasia

Vedere: Artrogiroposi multipla congenita

Miofascite macrofagica ORPHA592

È giunto all'attenzione dei principali centri di miologia un numero crescente di casi di una nuova forma di malattia musco-

lare infiammatoria, la miofascite macrofagica. Dopo la prima descrizione nel 1993, sono stati raccolti più di 100 casi, soprattutto in Francia, dal Gruppo per lo Studio e la Ricerca delle Malattie Muscolari Acquisite e correlate a disfunzioni immunitarie (noto con l'acronimo GERMMAD). La malattia di solito colpisce gli adulti, senza differenze tra i due sessi. La miofascite macrofagica si manifesta per lo più con dolori muscolari (mialgia) di variabile intensità (95% dei pazienti), associati a affaticamento cronico (90%). La mialgia colpisce principalmente gli arti, in particolare le gambe, ed è spesso aggravata dallo sforzo fisico. Si osserva inoltre dolore alle articolazioni, soprattutto alle grandi articolazioni periferiche nel 50-60% dei pazienti e nel 30% dei casi è presente una lieve sindrome febbrile. Non si associano sintomi cutanei o a carico dell'apparato digerente. La diagnosi si effettua con l'esame istologico, su biopsia di muscolo deltoide, compresa la fascia, che mostra un infiltrato macrofagico focale patognomico. Gli esami complementari non sono sempre coadiuvanti: un aumento dei livelli degli enzimi muscolari e della PK è presente nel 30% dei casi; i segni miopatici all'elettromiogramma sono evidenti in meno del 30% dei casi; la scintigrafia al gallio dimostra anomalie, che sono comunque aspecifiche. L'ipotesi di un'origine tossica della malattia (vaccini alluminati) ha stimolato un'indagine epidemiologica da parte dell'Agenzia Medica Francese. Sono in corso numerose indagini epidemiologiche, cliniche, di base e terapeutiche, coordinate dal GERMMAD, in associazione con l'Istituto per il Controllo della Salute Pubblica.* Autori: Prof. P. Cherin e Dott. J Authier (agosto 2001)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatìa a "cappello"

ORPHA171881

MIM: 609285

Vedere: Miopatìa congenita

Miopatìa cardioscheletrica - neutropenia

Vedere: Sindrome di Barth

Miopatìa centronucleare

ORPHA595

La miopatìa centronucleare (CNM) è una malattia neuromuscolare ereditaria caratterizzata dai segni clinici di una miopatìa congenita con nuclei posizionati centralmente sulla biopsia muscolare. L'incidenza della CNM legata all'X è stimata in circa 2/100.000 nati maschi, ma non sono disponibili dati epidemiologici per le altre forme della malattia. Il quadro clinico è altamente variabile. La forma legata all'X di solito si associa a un fenotipo grave nei maschi, con presenza, alla nascita, di debolezza e ipotonia marcate, oftalmoplegia esterna e insufficienza respiratoria. Nella vita fetale i movimenti sono ridotti, è presente polidramnios e assottigliamento delle coste alla radiografia del torace. Può essere presente asfissia neonatale. I neonati affetti sono spesso macrosomici, con una lunghezza superiore al novantesimo percentile e un'aumentata circonferenza cranica. È comune il criptorchidismo. Sia la forma autosomica recessiva (AR) che quella autosomica dominante (AD) differiscono dalla forma legata all'X per l'età di esordio, la gravità, le caratteristiche cliniche e la prognosi. In generale, le forme AD hanno un esordio più tardivo e un decorso più lento, rispetto a quelle legate all'X. La forma AR ha caratteristiche intermedie rispetto alle altre due forme. Nella maggior parte dei pazienti che presentano la forma recessiva legata all'X sono state identificate le mutazioni nel gene della miotubularina (MTM1) sul cromosoma Xq28, mentre le forme AD e AR si associano alle mutazioni del gene della dinamina 2 (DNM2) sul cromosoma 19p13.2 e nel gene dell'amfifissina 2 (BIN1) sul cromosoma 2q14. Singoli pazienti con quadri clinici assimilabili alla CNM sono stati associati alle mutazioni del recettore della rianodina dei muscoli scheletrici (RYR1) e al gene hJUMPY (MTMR14). La diagnosi si basa sui segni istopatologici caratteristici alla biopsia muscolare e sugli altri

segni clinici evocativi. L'imaging mediante risonanza magnetica muscolare può completare la valutazione clinica e essere informativo ai fini della diagnosi molecolare nei casi in cui i segni clinici siano equivoci. La consulenza genetica dovrebbe essere offerta a tutti i pazienti e a tutte le famiglie nelle quali viene posta la diagnosi di CNM. Le principali diagnosi differenziali si pongono con la distrofia miotonica congenita e altre condizioni associate a ipotonia neonatale grave. La presa in carico della CNM è soprattutto di supporto e si basa su un approccio multidisciplinare. Dato che la forma legata all'X da mutazioni del gene MTM1 è spesso letale nell'infanzia, le forme dominanti da mutazioni di DNM2 e alcuni pazienti con la forma recessiva legata a BIN1, sembrano associarsi a una prognosi complessivamente favorevole. *Autori: Dott. H. Jungbluth, Dott. C. Wallgren-Pettersson e Dott. J. Laporte (settembre 2008)*. Tratto da Centronuclear (myotubular) myopathy. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:26.

Associazioni

AIM Rare - Associazione Italiana contro le Miopatie Rare
 UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia centronucleare, autosomica dominante

ORPHA169189

MIM: 160150

La miopatia centronucleare autosomica dominante (AD-CNM) è una malattia neuromuscolare ereditaria caratterizzata dalla disposizione centrale di numerosi nuclei alla biopsia muscolare e dai segni clinici della miopatia congenita. La prevalenza esatta non è nota. È molto comune un esordio durante l'adolescenza, sebbene siano stati descritti casi con esordio durante la prima infanzia e l'infanzia. Il principale segno clinico è una debolezza muscolare di gravità variabile. Il coinvolgimento dei muscoli distali, in particolare degli arti inferiori, può precedere una debolezza più prossimale; quest'ultima corrisponde a un coinvolgimento muscolare sequenziale messo in evidenza dall'imaging a risonanza magnetica, con interessamento precoce dei muscoli flessori plantari delle caviglie (muscoli gemelli interni), seguito da alterazioni del segnale nel compartimento posteriore e, in seguito, anteriore delle cosce. È comune un marcato coinvolgimento oculare che comprende ptosi e oftalmoparesi, mentre sono rare le contratture diverse da quelle che interessano il tendine di Achille e/o i flessori lunghi delle dita. In molti casi, la funzione cardiorespiratoria è normale. I pazienti a esordio precoce possono migliorare la forza muscolare, ma sviluppare un'insufficienza respiratoria restrittiva con il tempo. Possono essere presenti segni neurologici (assenza dei riflessi tendinei durante l'esame neurologico, fibrillazioni o riduzione del potenziale di azione muscolare all'esame elettrofisiologico). L'AD-CNM è dovuta alle mutazioni del gene che codifica la dinamina 2 (DNM2) sul cromosoma 19p13.2. Le mutazioni di DNM2 sono responsabili anche della malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 2B (CMT2B) (si veda questo termine). La diagnosi si basa sul quadro istopatologico che rivela la biposia muscolare, in associazione a segni clinici evocativi. La RMN muscolare facilita la diagnosi, che è confermata dai test genetici. La consulenza genetica deve essere offerta a tutti i pazienti e alle loro famiglie. Le principali diagnosi differenziali si pongono con le altre miopatie congenite con un coinvolgimento distale predominante, con la distrofia miotonica e, se il coinvolgimento facciale è prominente, con la distrofia facio-scapolo-omerale (FSH) (si vedano questi termini). Non esiste al momento una terapia curativa. La presa in carico è supportiva e si basa su un approccio multidisciplinare. La malattia ha di solito una progressione lenta ed è caratterizzata dalla perdita della deambulazione indipendente dopo la 6ª decade. *Autori: Dott. H. Jungbluth, Dott. C. Wallgren-Pettersson, Dott. J. Laporte (marzo 2009)*. Tratto da Centronuclear (myotubular) myopathy. Orphanet J Rare Dis. 2009; 3:26.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare
 AIM Rare - Associazione Italiana contro le Miopatie Rare

Miopatia centronucleare, autosomica recessiva

ORPHA169186

MIM: 255200

La miopatia centronucleare autosomica recessiva (AR-CNM) è una malattia neuromuscolare ereditaria caratterizzata dalla presenza di numerosi nuclei situati in posizione centrale sulle biopsie muscolari e dai segni clinici di miopatia congenita. La prevalenza esatta non è nota. La malattia può esordire tra il momento della nascita e l'infanzia. L'AR-CNM è caratterizzata da debolezza dei muscoli facciali con coinvolgimento grave dei muscoli della masticazione e anomalie oculari, compresa la ptosi e l'oftalmoplegia esterna. La debolezza muscolare può avere una gravità variabile. È di solito prossimale, sebbene anche gli arti inferiori possano essere interessati da debolezza e atrofia distale. Sono comuni le anomalie dei piedi e le altre deformità scheletriche (palato ogivale, scoliosi). L'interessamento, respiratorio può essere importante. In pochi casi, non risolti geneticamente, è stata documentata l'associazione con una cardiomiopatia. Un segno correlato può essere l'incontinenza urinaria. L'AR-CNM si associa alle mutazioni del gene dell'anfifisina 2 (BIN1) sul cromosoma 2q14. La diagnosi si basa sui segni istopatologici caratteristici sulle biopsie muscolari, in associazione ai segni clinici evocatori. L'imaging mediante risonanza magnetica muscolare e i test genetici sono necessari per confermare la diagnosi e per facilitare la differenziazione tra l'AR-CNM e le altre forme di miopatia centronucleare. È consigliata la consulenza genetica per tutti i pazienti e le loro famiglie. Le diagnosi differenziali si pongono con le altre miopatie congenite, la distrofia miotonica e, se il coinvolgimento facciale è significativo, con la distrofia facio-scapolo-omerale (FSH; si vedano questi termini). Al momento non è disponibile nessun trattamento risolutivo. La presa in carico è sintomatica e si basa su un approccio multidisciplinare. In assenza di un coinvolgimento cardiorespiratorio grave, la prognosi sembra essere favorevole, con una debolezza prossimale progressiva di entità moderata. *Autori: Dott. H. Jungbluth, Dott. C. Wallgren-Pettersson, Dott. J. Laporte (marzo 2009)*. Tratto da Centronuclear (myotubular) myopathy. Orphanet J Rare Dis. 2009; 3:26.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare
 AIM Rare - Associazione Italiana contro le Miopatie Rare

Miopatia centronucleare legata all'X

ORPHA596

MIM: 300219

La miopatia centronucleare legata all'X (XLCNM) è una malattia neuromuscolare ereditaria caratterizzata da numerosi nuclei situati centralmente sulle biopsie muscolari e dai segni clinici della miopatia congenita. L'incidenza è stimata in 1/50.000 nati maschi. La malattia è caratterizzata da un fenotipo grave nei maschi, che presentano alla nascita debolezza, ipotonia e insufficienza respiratoria marcate. Sono comuni i sintomi prenatali, come la riduzione dei movimenti fetali e il polidramnios. Le radiografie del torace nei neonati rivelano l'assottigliamento delle costole. Il primo sintomo è l'afissia alla nascita. È comune nella storia familiare la ricorrenza di morti neonatali in soggetti di sesso maschile e/o aborti. I neonati affetti sono spesso macrosomici, con una lunghezza del corpo superiore al 90° centile e macrocrania. È presente spesso oftalmoplegia esterna. È comune il criptorchidismo. Sono stati osservati emangiomi cavernosi del fegato e la stenosi del piloro nei pazienti che sopravvivono più a lungo. La maggior parte delle portatrici della malattia è asintomatica oppure presenta solo i segni della debolezza muscolare. La malattia può evidenziarsi in alcune femmine, in concomitanza con altre anomalie genetiche, come la non casualità dell'inattivazione dell'X. Nelle femmine l'incontinenza urinaria è un ulteriore segno clinico, che suggerisce il coinvolgimento della muscolatura liscia. L'XLCNM è dovuta alla mutazione del gene della miotubularina (MTM1; Xq27.3-q28). La diagnosi si basa sui segni istopatologici sulle biopsie muscolari in

associazione agli altri segni clinici suggestivi. I test genetici confermano la diagnosi e la consulenza genetica è consigliata a tutti i pazienti e alle loro famiglie. Le principali diagnosi differenziali si pongono con la distrofia miotonica congenita e con le altre malattie caratterizzate da ipotonia neonatale grave. Al momento non esiste alcun trattamento risolutivo. La presa in carico è sintomatica e si basa su un approccio multidisciplinare. Nella maggior parte dei casi, il decorso è fatale nei primi mesi di vita. Una parte dei maschi affetti sopravvive fino all'adolescenza o addirittura più a lungo. In questi casi, la sopravvivenza dipende dagli interventi medici e dall'ausilio costante della ventilazione. *Autori: Dott. H. Jungbluth, Dott. C. Wallgren-Petersson e Dott. J. Laporte (marzo 2009)*. Tratto da Centronuclear (myotubular) myopathy. Orphanet J Rare Dis. 2009; 3:26.

Laboratori

Diagnosi molecolare della miopatia centronucleare (gene MTM1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Associazioni

AIM Rare - Associazione Italiana contro le Miopatie Rare
 UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia che risparmia i quadricipiti

Vedere: Miopatia distale, tipo Nonaka

Miopatia con aggregati tubulari

ORPHA2593

MIM: 160565

Vedere: Miopatia congenita

Miopatia con autofagia eccessiva

ORPHA25980

MIM: 310440

Si tratta di una miopatia legata all'X, a insorgenza nell'infanzia, caratterizzata da debolezza muscolare lentamente progressiva e alterazioni istopatologiche caratteristiche. È stata descritta in una quindicina di famiglie. Generalmente, i primi sintomi compaiono verso i 5-10 anni, con difficoltà a salire le scale e a correre. La trasmissione è recessiva legata all'X; le femmine eterozigoti sono asintomatiche o solo lievemente sintomatiche. Il gene-malattia mappa su Xq28. Le fibre muscolari non sono necrotiche, ma mostrano un'attività autofagica eccessiva e un'importante esocitosi del materiale fagocitato. La progressione è estremamente lenta e le attese di vita non sono modificate. Molti pazienti, attorno ai 60 anni, necessitano della sedia a rotelle. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia con corpi a "impronta digitale" ORPHA97232

MIM: 305550

La miopatia con corpi a "impronta digitale" è una malattia muscolare congenita benigna, caratterizzata da ipotonia e debolezza congenita e dalla presenza di numerosi corpi a "impronta digitale", localizzati nella parte periferica delle fibre muscolari. La prevalenza non è nota. Sono stati descritti meno di 20 pazienti. Sono stati osservati pochi casi sporadici e anche casi a trasmissione recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2007)*.

Vedere: Miopatia congenita

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia con corpi ialini, autosomica dominante

ORPHA53698

MIM: 255160

Vedere: Miopatia congenita

Miopatia con "corpi ridotti"

ORPHA97239

MIM: 300717

La miopatia con "corpi ridotti" (RBM) è una malattia muscolare rara caratterizzata da debolezza muscolare progressiva e presenza di caratteristici corpi inclusi nelle fibre muscolari colpite. La prevalenza non è nota: sebbene siano stati descritti alcuni casi sporadici, finora sono state descritte solo 4 famiglie. L'età di esordio, la velocità di progressione e la gravità della malattia variano in modo significativo da paziente a paziente, addirittura all'interno della stessa famiglia. Sebbene lo sviluppo precoce sia generalmente normale (fino a 2 anni di vita), l'esordio durante la prima o la tarda infanzia si associa a una miopatia grave, ipotonia e debolezza muscolare a progressione rapida, che portano al decesso a seguito di insufficienza respiratoria entro il quinto mese di vita. L'esordio durante l'infanzia o l'età adulta è caratterizzato da debolezza muscolare soprattutto prossimale, la sindrome da colonna vertebrale rigida e l'evoluzione lenta. Sia i casi sporadici che quelli familiari di RBM sono causati da mutazioni nel gene che codifica per la proteina 1 del dominio LIM quattro-e-mezzo (FHL1; Xq27.2). La modalità di trasmissione non è chiara. Non è stata osservata trasmissione maschio-maschio nei casi familiari e sono state osservate femmine affette in forma grave. È stata suggerita una trasmissione dominante legata all'X, semidominante e recessiva e non è stata esclusa un'inattivazione non casuale dell'X. Dato che il quadro clinico è molto variabile (l'EMG rivela quadri miogenici misti), la diagnosi si basa sul riconoscimento delle lesioni istopatologiche caratteristiche sulla biopsia muscolare: le inclusioni non connesse alla membrana riducono il nitroblu tetrazolio (da qui il nome miopatia con "corpi ridotti") e sono localizzate nel citoplasma, di solito vicino al nucleo degenerato. La microscopia elettronica rivela che le inclusioni sono costituite da materiale finemente granulare e le analisi immunostochimiche mostrano la presenza di proteine aggresoma-simili. La diagnosi differenziale si pone con altre patologie con "corpi ridotti" (ad esempio il deficit di maltasi acida) e con altre miopatie congenite familiari (si vedano questi termini). La miopatia sarcotubulare può essere presa in considerazione nei pazienti affetti dalle forme meno gravi della malattia. La presa in carico è solo di supporto e dovrebbe essere multidisciplinare (coinvolgendo il neurologo, il chirurgo ortopedico e il fisioterapista). La prognosi è generalmente grave: la progressione della malattia provoca la perdita della deambulazione e persino nei pazienti affetti da forme della malattia a esordio tardivo e a evoluzione lenta si verifica il decesso per insufficienza respiratoria. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Vedere: Miopatia congenita

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia con "corpi zebrati"

ORPHA97240

La miopatia con "corpi zebrati" è una miopatia congenita benigna, caratterizzata da ipotonia e debolezza congenita. La prevalenza non è nota. Sono stati descritti meno di 10 pazienti. La biopsia muscolare mostra corpi zebrati e altre alterazioni miopatiche. Possono essere presenti mutazioni nel gene dell'alfa-actina scheletrica (ACTA1). *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2007)*.

Vedere: Miopatia congenita

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia congenita

ORPHA97245

MIM: 255300

Laboratori**Studio istologico e ultrastrutturale delle miopatie congenite**

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. BERTI Gianna, Pr. FEDERICO Antonio, Pr. MALANDRINI Alessandro

Miopatia congenita "central core"

ORPHA597

MIM: 117000

La miopatia congenita "central core" (CCD) è una malattia neuromuscolare ereditaria, caratterizzata dalla presenza di inclusi centrocellulari sulle biopsie muscolari e da segni clinici di miopatia congenita. La prevalenza non è nota. La CCD si presenta di solito in bambini con ipotonia e ritardo dello sviluppo motorio ed è caratterizzata da debolezza, prevalentemente prossimale, più marcata a livello del cingolo pelvico. Sono comuni le complicazioni ortopediche ed è frequente anche la suscettibilità all'ipertermia maligna (MHS). La CCD e la MHS sono condizioni alleliche, entrambe causate da mutazioni (prevalentemente dominanti) nel gene del recettore della rianodina nel muscolo scheletrico (RYR1), che codifica per il principale canale di rilascio del calcio nel reticolo sarcoplasmico del muscolo scheletrico (RyR1). I principali meccanismi patogenetici comprendono l'alterata eccitabilità e/o le modificazioni nell'omeostasi del calcio all'interno delle cellule muscolari, a causa di alterazioni conformazionali della proteina RyR, indotte dalla mutazione. La risonanza magnetica muscolare (RMN) può evidenziare un caratteristico coinvolgimento muscolare selettivo e suggerire la diagnosi nei casi con istopatologia equivoca. L'analisi delle mutazioni del gene RYR1 conferma l'ipotesi diagnostica. La presa in carico è soprattutto di supporto e deve anticipare la reazione all'anestesia generale, potenzialmente letale. La ricerca relativa ai meccanismi molecolari responsabili di questa condizione potrà forse fornire le basi per future terapie farmacologiche mirate. Nella maggior parte dei pazienti, la debolezza è stabile, oppure è solo lentamente progressiva, con prognosi positiva a lungo termine. *Autore: Dott. H. Jungbluth (maggio 2007)*. Tratto da Central core disease. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:25.

Laboratori**Diagnosi molecolare della miopatia congenita "central core" (gene RYR1)**Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO
Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato**Diagnosi molecolare della miopatia congenita "central core" (gene RYR1)**Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA
Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO Vincenzo**Associazioni**

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia congenita - palatoschisi - ipertermia maligna

Vedere: Miopatia dei nativi americani

Miopatia congenita, tipo Paradax

ORPHA199329

La miopatia congenita tipo Paradax è una disferlinopatia a esordio precoce, che si manifesta con ipotonia postnatale, debolezza della muscolatura prossimale degli arti inferiori e dei muscoli flessori del collo alla nascita e ritardo dello sviluppo motorio. Sono stati descritti due casi. La malattia è causata da una mutazione nel gene della disferlina (DYSF) che codifica per una proteina coinvolta nel riparo delle membrane. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2009)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia da corpi inclusi, tipo 2

Vedere: Miopatia distale, tipo Nonaka

Miopatia da corpi inclusi, tipo 3

Vedere: Miopatia ereditaria da corpi inclusi - contratture articolari - oftalmoplegia

Miopatia da deficit**di fosfoglicerato mutasi**

ORPHA97234

MIM: 261670

La Miopatia da deficit di fosfoglicerato mutasi muscolare (PGAMD) è una miopatia metabolica, caratterizzata da crampi indotti dall'esercizio, mioglobulinuria e presenza di aggregati tubolari sulla biopsia muscolare. I livelli di creatin chinasi sierici aumentano durante gli episodi di mioglobulinuria. Sono stati descritti meno di 50 casi. La malattia è dovuta a un'anomalia in una delle ultime fasi della glicolisi. L'anomalia enzimatica nel PGAMD origina dalle mutazioni nel cDNA che codifica per l'isoforma M di PGAM. L'attività residua di PGAM nei muscoli dei pazienti (2-6%) è dovuta all'attività dell'isoforma B. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi differenziale si pone con il deficit di fosforilasi muscolare (malattia di McArdle) e con il deficit di fosfofruttochinasi (PFKD) (si vedano questi termini). *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2007)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia da disproporzione congenita del tipo di fibra

ORPHA2020

MIM: 255310

Laboratori**Diagnosi molecolare dei difetti della selenoproteina (gene SEPN1)**Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra**Miopatia da farmaci anestetici**

Vedere: Ipertermia maligna

Miopatia da sovraccarico di calsequestrina e proteina SERCA1

ORPHA88635

Questa sindrome è caratterizzata da lieve miopatia o da elevati livelli ematici di creatin chinasi in assenza di sintomi clinici. È stata descritta in 4 pazienti, in 4 famiglie diverse, in associazione a un eccesso di proteine del reticolo sarcoplasmatico, SERCA1 e calsequestrina. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia dei bastoncelli

Vedere: Miopatia nemalinica

Miopatia dei nativi americani

ORPHA168572

MIM: 255995

La miopatia dei nativi americani (NAM) è una patologia neuromuscolare caratterizzata da debolezza, artrogriposi, ci-

focoliosi, bassa statura, palatoschisi, ptosi e suscettibilità all'ipertermia maligna durante l'anestesia. La NAM è stata descritta esclusivamente negli indiani nativi americani (popolazione indiana Lumbee del Nord Carolina). In questa popolazione, la prevalenza della NAM è stimata approssimativamente in 1/5.000. La malattia viene trasmessa con modalità autosomica recessiva e il locus della NAM è stato localizzato sul cromosoma 12q13.13-14.1. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2009)*.

Vedere: Miopatia congenita

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia desmina-correlata a esordio precoce

Vedere: Miopatia desmina-correlata con inclusioni simil-corpi di Mallory

Miopatia desmina-correlata con inclusioni simil-corpi di Mallory

ORPHA84132

MIM: 602771

Laboratori

Diagnosi molecolare dei difetti della selenoproteina (gene SEPN1)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra

Miopatia di Brody

ORPHA53347

MIM: 601003

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Brody (gene SERCA1)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra

Miopatia di Landouzy-Dejerine

Vedere: Miopatia facio-scapolo-omeroale

Miopatia di Miyoshi

ORPHA45448

MIM: 254130

La miopatia di Miyoshi (disferlinopatia), descritta in Giappone, appartiene a un gruppo eterogeneo di miopatie distali, a trasmissione autosomica recessiva. In Giappone l'incidenza è circa 1/440.000 abitanti, ma è stata anche descritta negli USA, in Italia, in Spagna, in Germania, nei Paesi Bassi, in Africa e in Brasile. La malattia si manifesta in particolare nei giovani adulti (20 anni in media) e i primi sintomi sono la debolezza e l'atrofia dei polpacci, talvolta asimmetrica, che comportano impossibilità a saltare, correre e camminare sulle punte. La debolezza muscolare coinvolge successivamente gli arti superiori e inferiori. Vengono risparmiati i muscoli facciali, bulbari e cardiaci. I livelli sierici di creatininasasi sono notevolmente elevati, di solito 10-150 volte più elevati rispetto alla norma; questo aumento viene rilevato negli stadi preclinici. L'elettromiografia mostra un quadro miopatico. A differenza di altre miopatie distali, la biopsia muscolare rivela cambiamenti distrofici senza vacuoli cerchiati. Gli infiltrati infiammatori sono comuni. Il gene causativo è stato mappato in 2p13 e codifica per la proteina disferlina, una delle componenti della membrana delle fibre muscolari. Lo stesso gene è implicato nella distrofia dei cingoli LGMD 2B. Nella miopatia di Miyoshi l'espressione della disferlina è diminuita o assente; questo dato costituisce un eccellente strumento per la diagnosi di questa miopatia distale. *Autore: Dott. I. Penisson-Besnier (aprile 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della miopatia di Miyoshi (gene DYSF)

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI
Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare dei cingoli autosomica recessiva tipo 2A, 2B, 2G, 2I (gene calpaina 3)

Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI
Pr. POLITANO Luisa

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia di Nonaka

Vedere: Miopatia distale, tipo Nonaka

Miopatia distale

ORPHA599

Le miopatie distali sono un gruppo eterogeneo di difetti genetici, caratterizzato, a livello clinico, da astenia muscolare progressiva agli arti superiori e inferiori (mani o piedi). La miopatia di Nonaka e la miopatia di Miyoshi sono trasmesse con modalità autosomica dominante, mentre la miopatia di Welander, la miopatia di Udd/Markesbery-Griggs, la miopatia distale con debolezza delle corde vocali e della faringe e la miopatia di Laing sono trasmesse con modalità autosomica recessiva. La miopatia di Miyoshi si associa a livelli molto elevati di creatininasasi sierica e a segni caratteristici di distrofia muscolare, mentre la maggior parte delle miopatie distali presenta livelli di creatininasasi normali o di poco aumentati, condividendo l'aspetto istologico dei vacuoli cerchiati. I progressi nella genetica molecolare (identificazione delle mutazioni nei geni-malattia della disferlina (tipo Miyoshi), di GNE (tipo Nonaka) e di TTN (miopatia di Udd/Markesbery-Griggs) modificheranno verosimilmente la classificazione delle miopatie distali. *Autore: Dott. I. Penisson-Besnier (marzo 2004)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia distale con debolezza delle corde vocali

ORPHA600

MIM: 606070

La miopatia distale con debolezza delle corde vocali e della faringe fu descritta in una grande famiglia con 12 soggetti affetti. Appartiene a un gruppo eterogeneo di miopatie distali e si trasmette come carattere autosomico dominante. L'esordio è dopo i 35 anni. I segni clinici comprendono la debolezza distale, spesso asimmetrica, degli arti inferiori e dei muscoli estensori delle dita. La debolezza del muscolo deltoideo è presente in circa un quarto dei pazienti. La debolezza delle corde vocali e della faringe, che produce una voce nasale e disturbi della deglutizione, può essere presente al momento dell'esame oppure manifestarsi più tardi. I muscoli dell'occhio sono risparmiati. La progressione della malattia è lenta. I rischi da inalazione possono essere ridotti con un intervento chirurgico alle corde vocali. I livelli di creatininasasi sono raddoppiati rispetto alla norma. Dal punto di vista istopatologico la lesione è una miopatia non infiammatoria con vacuoli cerchiati. Il gene-malattia non è noto ed è mappato sul cromosoma 5 (5q31). Sono stati sequenziati due geni che si esprimono nel tessuto muscolare, la miotilina e il calsarcano 3, localizzati nella regione di interesse di 12 cM, ma non è stata identificata nessuna mutazione. *Autore: Dott. I. Penisson-Besnier (marzo 2004)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia distale con vacuoli orlati

Vedere: Miopatia distale, tipo Nonaka

Miopatia distale di Laing

ORPHA59135

MIM: 160500

La miopatia distale di Laing, nota anche come miopatia distale tipo 1 (MPD1), è caratterizzata da debolezza selettiva, a esordio precoce, dell'alluce e dei muscoli dorsiflessori delle caviglie e da un'evoluzione molto lenta. La MPD1 è rara, ma la sua prevalenza non è nota. L'età d'esordio varia dai 4-5 anni fino ai primi anni della seconda decade di vita. La malattia inizialmente interessa i muscoli dorsiflessori delle caviglie, gli alluci e gli estensori delle dita, in particolare quelli del III e IV dito. In tutti i pazienti è presente una debolezza precoce dei muscoli flessori del collo. È spesso presente un lieve coinvolgimento della muscolatura facciale (soprattutto dei muscoli orbicolari degli occhi e dei muscoli della bocca). A distanza di oltre 10 anni dall'esordio della malattia compare una modesta debolezza prossimale. I segni patologici sono variabili, anche se nella metà dei pazienti è presente un'atrofia delle fibre muscolari tipo 1. La MPD1 viene trasmessa come carattere autosomico dominante. È dovuta alla mutazione del gene MYH7 (14q11), che codifica per la catena leggera della miosina nelle fibre tipo 1 dei muscoli scheletrici e dei ventricoli cardiaci (le mutazioni sono state individuate in circa il 50% dei pazienti con MPD1). La diagnosi si basa sul quadro clinico. I segni patologici sono variabili. La concentrazione di creatinichinasasi nel siero è di solito normale, anche se a volte è aumentata di oltre 3 volte. Le alterazioni elettromiografiche non sono specifiche e la biopsia muscolare non costituisce uno strumento diagnostico. Sono disponibili test genetici molecolari, che attualmente vengono offerti solo con finalità di ricerca. I test prenatali possono essere utilizzati nelle famiglie nelle quali è stata identificata la mutazione correlata alla malattia in un soggetto affetto. Le diagnosi differenziali si pongono con le miopatie congenite non gravi (miopatia "central core" e miopatia centronucleare) e con le miopatie distali (miopatia distale di Udd, miopatia distale di Nonaka, miopatia distale di Markesbery-Griggs; si vedano questi termini). Le malattie geneticamente correlate (allelliche) sono la cardiomiopatia ipertrofica familiare tipo 1 e la miopatia con deposito di miosina. Tuttavia il quadro clinico della MPD1 è diverso rispetto a quello di queste due condizioni. La presa in carico comprende la fisioterapia e l'applicazione di stecche per alleggerire la caviglia. È raccomandato il monitoraggio dei sintomi dell'insufficienza cardiaca (elettrocardiogramma e ecocardiogramma). Le aspettative di vita sono normali. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2008)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia distale di Udd

Vedere: Distrofia muscolare della tibia

Miopatia distale, tipo 1

Vedere: Miopatia distale di Laing

Miopatia distale, tipo Nonaka

ORPHA602

MIM: 600737

La miopatia distale tipo Nonaka (descritta in Giappone) e la miopatia con corpi inclusi tipo 2 a eredità autosomica recessiva, che risparmia i quadricipiti, (IBM2; descritta negli ebrei iraniani e successivamente in altre popolazioni ebraiche e non) costituiscono una stessa entità clinica, in cui il fenotipo si differenzia solo per il risparmio dei quadricipiti. La prevalenza della IBM2 nella popolazione ebraica della Persia è 1/500. In Giappone, la prevalenza della miopatia di Nonaka è di 1/1.000.000 abitanti. La malattia esordisce tra i 20 e i 30 anni, con debolezza della parte anterodistale delle gambe, che progressivamente porta ad andatura anserina. I muscoli del bacino e del femore sono interessati più tardivamente, nel corso della malattia; i quadricipiti sono comunque risparmiati

per molto tempo. Gli arti superiori (spalle, estensori di polso e mani) sono coinvolti solo in una fase successiva. I muscoli flessori del collo possono essere ipostenici. La muscolatura oculare e facciale di solito viene risparmiata, così come il muscolo cardiaco e i muscoli respiratori. La progressione è lenta, ma 10-20 anni dopo l'esordio della malattia i pazienti sono invalidi e costretti alla sedia a rotelle. I livelli sierici di creatinichinasasi sono normali o leggermente aumentati (da 2 a 5 volte il valore normale). La velocità di conduzione nervosa è normale. Le immagini muscolari (scanner o risonanza magnetica) sono utili per documentare il mancato coinvolgimento dei quadricipiti. La biopsia muscolare mostra fibre con vacuoli cerchiati e depositi di amiloide congiofilla. In rari casi sono state riportate lesioni infiammatorie. Alla microscopia elettronica, nelle fibre vacuolate, si possono osservare inclusioni filamentose. La malattia è trasmessa con modalità autosomica dominante ed è stata mappata sul cromosoma 9p1-q1. Sono state identificate mutazioni nel gene GNE, che codifica per un enzima (UDP-N-acetilglucosamina-2-epimerasi/N-acetilmannosamina chinasi) coinvolto nella via di sintesi dell'acido sialico. Il meccanismo di formazione e il significato patogenetico dei vacuoli cerchiati non sono ancora noti. La consulenza genetica è indicata nelle famiglie nelle quali viene identificata la mutazione. Per ridurre il disagio correlato alle deformità articolari secondarie alla perdita di forza muscolare, è essenziale un trattamento ortopedico individualizzato, comprendente fisioterapia e protesi (una stecca rigida e/o fasce elastiche di supporto per correggere l'andatura). *Autore: Dott. I. Pénişson-Besnier (giugno 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della miopatia ereditaria a corpi inclusi (gene GNE)

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO
Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia distale, tipo Welander

ORPHA603

MIM: 604454

La miopatia distale tipo Welander è stata osservata e descritta per la prima volta in Svezia. È una miopatia distale a esordio tardivo (dopo i 40 anni di età), ereditata in maniera autosomica dominante. Il primo sintomo consiste in un impaccio nel compiere i movimenti fini con il I e II dito della mano. La conseguente debolezza si estende in seguito a tutti i muscoli estensori delle dita e l'atrofia dei muscoli intrinseci della mano si manifesta dopo alcuni anni. La debolezza si estende in seguito ai muscoli anteriori delle gambe, con un'incapacità a sollevare le parti anteriori dei piedi. Non è presente debolezza prossimale né cardiomiopatia. La progressione è lenta e non compromette le aspettative di vita. I livelli di creatina sono normali o lievemente aumentati. L'aspetto più evidente al microscopio ottico è la presenza di vacuoli cerchiati e inclusioni tubulo-filamentose, evidenziate all'esame ultrastrutturale. Il gene responsabile della miopatia di Welander non è ancora stato identificato. Il locus è stato ristretto a una regione di 2.4 cM sul cromosoma 2 (2p13). Anche se questa regione si sovrappone a quella della miopatia di Miyoshi e a quella della distrofia muscolare dei cingoli tipo 2B, entrambe causate da mutazioni nel gene della disferlina, questo gene non è responsabile della miopatia distale di Welander. *Autore: Dott. I. Penişson-Besnier (marzo 2004)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia dominante benigna

Vedere: Miopatia, tipo Bethlem

Miopia e diabete mellito

ORPHA2596

MIM: 500002

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitochondriali

Miopia ereditaria da corpi inclusi

Vedere: Miopia distale, tipo Nonaka

Miopia ereditaria da corpi inclusi - contratture articolari - oftalmoplegia

ORPHA79091

MIM: 605637

La miopia ereditaria da corpi inclusi tipo 3 è caratterizzata da contratture articolari congenite (che si normalizzano durante la prima infanzia), oftalmoplegia esterna e debolezza dei muscoli prossimali. Nei casi adulti, la debolezza muscolare è progressiva. In una grande famiglia sono state individuate 19 persone affette da questa malattia. La trasmissione è autosomica dominante e il gene responsabile, IBM3 (hereditary inclusion-body myopathy gene 3), è stato mappato nella regione cromosomica 17p13.1. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopia facio-scapolo-omerale

ORPHA269

MIM: 158900

La miopia (o distrofia) muscolare facio-scapolo-omerale (FSH) è caratterizzata da debolezza muscolare progressiva, che si associa al coinvolgimento della faccia, delle spalle e dei muscoli delle braccia. Si tratta di una malattia familiare rara, che colpisce 1/20.000 persone, anche se è probabile che si tratti di una sottostima, dato che la malattia spesso non viene diagnosticata. È la terza forma più frequente di miopia. L'esordio si verifica tra i 3 e i 50 anni e, sebbene la progressione della malattia sia lenta, alcuni pazienti vivono periodi di stabilità seguiti da periodi di rapido deterioramento. L'esordio precoce della malattia si associa a debolezza muscolare più generalizzata. Il segno iniziale è la debolezza facciale (difficoltà a fischiare, sorridere e a chiudere gli occhi), ma spesso è il coinvolgimento delle spalle (difficoltà a alzare le braccia, scapole alate, spalle oblique) a convincere i pazienti a consultare il medico. La malattia progredisce con la difficoltà a estendere il polso, con il coinvolgimento dei muscoli addominali e con la debolezza degli arti inferiori, che interessa soprattutto i muscoli estensori del ginocchio e del piede. Il quadro clinico è variabile e sono stati riportati dei sintomi atipici. La FSH è una malattia genetica, ma il meccanismo molecolare non è noto, nonostante i significativi progressi nell'identificazione di molti dei geni implicati (FRG1, ANT1, e DUX4). Questi studi fanno supporre che la FSH sia dovuta a alterazioni della differenziazione cellulare. La trasmissione è autosomica dominante. L'anomalia genetica è stata localizzata sul braccio lungo del cromosoma 4 (4q35). La diagnosi molecolare si basa sull'individuazione di

una delezione all'interno della sequenza ripetuta D4Z4 situata nella regione 4q35 e le analisi molecolari sono considerate positive se il numero di sequenze ripetute è inferiore a 10/11. Tuttavia, questa anomalia non è stata individuata nel 5% dei pazienti con la diagnosi clinica di FSH. È stata osservata una correlazione tra il numero delle sequenze ripetute e la gravità della malattia. Esistono due varianti del cromosoma 4 (A e B) e la FSH è presente solo nei portatori della variante 4qA. La penetranza è incompleta e la malattia non si manifesta in circa il 30% dei portatori. La presenza di un mosaicismmo potrebbe spiegare la comparsa delle forme gravi nei bambini nati da genitori che non mostrano nessun segno della malattia. Tuttavia, la consulenza genetica e la diagnosi prenatale sono problematiche. Il trattamento è sintomatico e ha lo scopo di prevenire la rigidità articolare e i dolori attraverso la mobilitazione passiva e la somministrazione di analgesici. Nei casi gravi, può essere necessario un supporto ventilatorio. Il trattamento chirurgico prevede la fissazione delle scapole, che può migliorare i movimenti delle braccia. La prognosi dipende dalla gravità della perdita delle capacità funzionali, ma la durata della vita non è ridotta. *Autore: Prof. C. Desnuelle (luglio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare e immunologica della distrofia muscolare facio-scapolo-omerale

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO
 Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare facio-scapolo-omerale

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
 Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare facio-scapolo-omerale

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, MODENA
 Dr. GRECO Francesca, Dr. TRAZZI Stefania, Pr. TUPLER Rossella

Diagnosi molecolare della distrofia muscolare facio-scapolo-omerale

Policlinico "Le Scotte", SIENA
 Dr. BRUTTINI Mirella, Dr. MELONI Ilaria, Pr. RENIERI Alessandra

Diagnosi molecolare delle distrofinopatie (gene DYS)

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA
 Dr. ANGIUS Antonella, Pr. FURBETTA Mario

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsattelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA
 Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopia farmacogenetica da anestesia

Vedere: Ipertermia maligna

Miopia letale congenita, tipo Compton-North

ORPHA210163

MIM: 612540

Vedere: Miopia congenita

Miopia miofibrillare

ORPHA593

Le miopatie miofibrillari (MFM) fanno parte di un gruppo clinicamente e geneticamente eterogeneo di malattie neuromuscolari caratterizzate da un fenotipo morfologico comune. La MFM è contraddistinta da alterazioni strutturali delle miofibrille che comprendono accumuli intracellulari anomali di filamenti intermedi di desmina e di altre proteine. I segni

clinici sono variabili e la caratteristica principale è di solito una debolezza muscolare a progressione lenta. In un sottogruppo di pazienti, sono state osservate anche una cardiomiopatia e una neuropatia periferica. Nella maggior parte dei pazienti, l'esordio avviene nell'età adulta. In alcuni casi, il decorso è a progressione rapida. La diagnosi si pone sulla base dei risultati delle biopsie muscolari che rivelano inclusioni proteiche intracellulari anomale. In molti pazienti affetti dalla MFM, l'origine molecolare della malattia non è nota. In un piccolo numero di pazienti, sono state identificate le mutazioni dei geni della desmina, dell'alfaB-cristallina, della miotilina e del gene ZASP. Al momento non è disponibile una terapia specifica per questa malattia. *Autori: Dott. Haberler, Dott. E. Gelpi, Prof. H. Budka (marzo 2005)*.

Laboratori

Diagnosi immunoistochimica e di microscopia elettronica della miopatia miofibrillare

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. BERTI Gianna, Pr. FEDERICO Antonio, Pr. MALANDRINI Alessandro

Diagnosi molecolare della miopatia miofibrillare (gene DES)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

AIMEN 1 & 2 - Associazione Italiana Neoplasie Endocrine Multiple di tipo1 e 2 - ONLUS

Miopatia miofibrillare correlata al gene ZASP

ORPHA98912

MIM: 609452

Laboratori

Diagnosi molecolare della miopatia miofibrillare (geni ZASP, MYOT e FLNC)

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi molecolare della miopatia miofibrillare ZASP

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Miopatia miofibrillare legata alla desmina

Vedere: Desminopatia

Miopatia mitotonica prossimale

ORPHA606

MIM: 602668

La miopatia mitotonica prossimale è una malattia multisistemica caratterizzata dall'associazione tra debolezza dei muscoli prossimali con miotonia, sintomi cardiaci e cataratta. La prevalenza è stimata in circa 1/100.000, ma una stima precisa non è ancora nota. La malattia sembra avere una maggiore prevalenza in Germania e negli USA, suggerendo un effetto di un fondatore originario dell'Europa del Nord. I pazienti di solito presentano la malattia nell'età adulta (40-50 anni). Non è mai stato riportato un esordio congenito o infantile, anche se è stata descritta una forma rara giovanile della malattia. L'espressione è variabile ed è caratterizzata da: 1) deficit motorio prossimale (che interessa il cingolo pelvico e scapolare), associato spesso a mialgia, che è suggestiva per la diagnosi (la miotonia è stata riportata nel 75% dei casi, mentre il coinvolgimento dei muscoli facciali è raro e si verifica solo nel 12% dei pazienti); 2) tremori in circa il 20-30% dei casi; 3) sintomi cardiaci, che comprendono aritmia e anomalie della conduzione e, in alcuni casi, cardiomiopatia, che rendono necessario il monitoraggio cardiologico di tutti i pazienti; 4)

opacizzazione della capsula posteriore del cristallino; 5) anomalie endocrine con iperidrosi, atrofia testicolare, resistenza all'insulina e diabete; 6) in casi rari, anomalie del sistema nervoso centrale (difetti visivo-spaziali); 7) anomalie biochimiche (ipogammaglobulinemia, colestasi). La malattia è trasmessa come carattere autosomico dominante ed è dovuta all'espansione della ripetizione CCTG nell'introne 1 del gene CNBP (3q21). In alcune famiglie è stata osservata anticipazione, anche se non si tratta di un segno costante. Non esiste correlazione tra il numero delle ripetizioni CCTG e l'età di esordio della malattia. La diagnosi molecolare si basa sulla PCR e sulle analisi al Southern Blot. La miopatia mitotonica prossimale può essere differenziata dalla distrofia mitotonica di Steinert (si veda questo termine) in base ai seguenti criteri: 1) assenza di una forma congenita; 2) coinvolgimento minimo del sistema nervoso centrale (assenza di ipersonnia); 3) topografia del deficit motorio: deficit prossimale senza coinvolgimento facciale o bulbare; 4) frequente mialgia; 5) interessamento cardiaco meno grave. La presa in carico e il follow-up devono essere multidisciplinari ed è raccomandato il monitoraggio cardiaco. Vari approcci terapeutici sono al momento in fase di valutazione utilizzando modelli cellulari. La prognosi dipende dall'entità del coinvolgimento cardiaco. L'insufficienza respiratoria è raramente grave. La capacità di camminare è spesso conservata fino ai 60 anni. *Autore: Dott. F. Bouhour (luglio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della miopatia mitotonica prossimale

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO
Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi molecolare della miopatia mitotonica prossimale

IRCCS Policlinico San Donato, SAN DONATO MILANESE (MI)

Dr. MANCINELLI Enzo, Pr. MEOLA Giovanni

Diagnosi molecolare della miopatia mitotonica prossimale

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare della miopatia mitotonica prossimale

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia miotubulare

Vedere: Miopatia centronucleare legata all'X

Miopatia mitocondriale acidosi lattica

ORPHA2597

MIM: 251950

Laboratori

Diagnosi molecolare della miopatia mitocondriale acidosi lattica

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Diagnosi istologica e ultrastrutturale delle miopatie mitocondriali

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. BERTI Gianna, Pr. FEDERICO Antonio, Pr. MALANDRINI Alessandro

Associazioni

AIM Rare - Associazione Italiana contro le Miopatie Rare

Miopatia mitocondriale associata ad anemia sideroblastica

ORPHA2598

MIM: 600462

La miopatia mitocondriale associata ad anemia sideroblastica fa parte di un gruppo eterogeneo di miopatie metaboliche. È caratterizzata da intolleranza progressiva all'esercizio fisico, che si manifesta durante l'infanzia, anemia sideroblastica, che si manifesta durante l'adolescenza, acidosi lattica e miopatia mitocondriale. Finora sono stati descritti meno di 10 casi. La trasmissione è autosomica recessiva. Recentemente è stata identificata, in diversi pazienti, la mutazione A656C>T nel gene della pseudouridina sintasi 1 (PUS1), localizzato sul cromosoma 12q24.33. Il deficit della pseudouridilazione dei tRNA mitocondriali causerebbe un difetto nella fosforilazione ossidativa. La biopsia muscolare mostra una bassa attività dei complessi 1 e 4 della catena respiratoria. Al microscopio elettronico si osservano, nella maggior parte dei mitocondri, inclusioni paracrystalline. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia mitocondriale - encefalopatia - acidosi lattica

Vedere: Sindrome MELAS

Miopatia "multicore" congenita con oftalmoplegia esterna

ORPHA98905

MIM: 255320

Vedere: Miopatia "multiminicore"

Miopatia "multiminicore"

ORPHA598

MIM: 117000

La malattia "multiminicore" (MmD) è un disturbo neuromuscolare ereditario, caratterizzato da "core" multipli nelle biopsie muscolari e da segni clinici di miopatia congenita. La prevalenza non è nota. L'accentuata variabilità clinica è correlata all'eterogeneità genetica: il fenotipo classico, che è ben riconoscibile, è caratterizzato da rigidità spinale, scoliosi precoce e insufficienza respiratoria; è dovuto a mutazioni recessive del gene della selenoproteina N (SEPN1); le mutazioni recessive del gene del recettore della rianodina (RYR1) nel muscolo scheletrico si associano invece a un'ampia gamma di situazioni cliniche, che comprendono l'oftalmoplegia esterna, la debolezza distale e il coinvolgimento prevalente o destruento il cingolo pelvico, che sono evocativi della malattia "central core" (CCD). In quest'ultima forma, dato il meccanismo genetico comune, può evidenziarsi un continuum istopatologico, correlato alle mutazioni dominanti di RYR1. I meccanismi patogenetici della MmD associata a RYR1 non sono al momento noti, ma si pensa che siano probabilmente implicati nell'alterazione dell'eccitabilità e/o nei cambiamenti dell'omeostasi del calcio. La presenza di motivi che legano il calcio alla selenoproteina N suggerisce una possibile implicazione nel metabolismo del calcio. La diagnosi della MmD si basa sulla presenza di segni clinici significativi e di "core" multipli nelle biopsie muscolari. La risonanza magnetica del muscolo può essere utile nell'orientare i test genetici in quanto rileva, a seconda del meccanismo genetico, caratteristiche diverse a livello muscolare. L'analisi delle mutazioni di RYR1 o del gene SEPN1 consente di confermare la diagnosi genetica. La presa in carico è principalmente di supporto e deve prendere in considerazione il rischio di una grave insufficienza respiratoria nelle MmD associate a SEPN1 e la suscettibilità all'ipertermia maligna nelle forme associate a RYR1. Nella maggior parte dei pazienti, la debolezza è statica o ha un'evoluzione lenta e il grado di insufficienza respiratoria rappresenta il principale fattore prognostico. *Autore: Dott. H. Jungbluth (luglio 2007)*. Tratto da Multi-minicore Disease. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:31.

Laboratori

Diagnosi molecolare dei difetti della selenoproteina (gene SEPN1)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia nemalinica

ORPHA607

MIM: 161800

La miopatia nemalinica (MN) è una rara malattia neuromuscolare ereditaria caratterizzata generalmente da debolezza muscolare non progressiva di gravità variabile. Secondo uno studio Finlandese l'incidenza è stimata in 1/50.000 nati vivi ma la malattia potrebbe essere più diffusa in alcune popolazioni (ebrei ashkenaziti, comunità amish). L'età d'esordio varia dalla nascita fino all'età adulta. I principali sintomi clinici comprendono la debolezza muscolare (di solito più grave nel viso, nei flessori del collo e nei muscoli prossimali degli arti), l'ipotonìa e l'assenza o la riduzione dei riflessi tendinei profondi. La MN si divide in ampi gruppi distinti classificati a seconda dell'esordio e della gravità del coinvolgimento motorio e respiratorio. Nelle forme gravi a esordio neonatale (il 16% di tutti i casi di MN), i bambini sono deboli dalla nascita e hanno problemi di alimentazione, respiratori e cardiaci che generalmente conducono al decesso nelle prime settimane e nei primi mesi di vita. La forma più comune è una forma infantile non progressiva moderata (o lentamente progressiva). La debolezza si presenta a livello degli arti, del tronco e dei muscoli facciali. L'ipotonìa muscolare è sempre presente durante il primo anno di vita. La debolezza facciale comporta difficoltà di linguaggio e di deglutizione. Possono essere presenti viso lungo, palato alto e arcuato, bocca a "forma di tenda", cardiopatie, cifoscoliosi, torace carenato e piedi cavi. Molti bambini affetti da questa forma della malattia rimangono attivi. La forma a esordio nell'età adulta (che di solito è progressiva e colpisce il 4% di tutti gli individui affetti da MN) è caratterizzata da debolezza respiratoria, debolezza generale degli arti e occasionalmente dolori articolari. Sono coinvolti diversi geni nella patogenesi della MN: TPM3, NEB, ACTA1, TNNT1 e TPM2. La malattia è ereditata come carattere autosomico dominante e autosomico recessivo. La diagnosi è confermata dalla presenza di strutture bastoncellari denominate "corpi di nemalina" nei campioni di tessuto muscolare prelevati per biopsia. Il trattamento comprende il monitoraggio dello stato nutrizionale (tecniche speciali di alimentazione, latte in polvere e cibo di alto valore calorico, cure standard per il reflusso gastroesofageo), la prevenzione e il trattamento delle infezioni delle vie respiratorie inferiori, la ventilazione meccanica (se indicata), la logoterapia, la fisioterapia e il trattamento ortopedico della scoliosi e delle contratture articolari. Le terapie farmacologiche (L-tirosina) sono in sperimentazione. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della miopatia nemalinica

Università degli Studi di Firenze, FIRENZE

Pr. PORFIRIO Bernardino

Associazioni

AIM Rare - Associazione Italiana contro le Miopatie Rare

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopatia oculo-faringo-distale

ORPHA98897

MIM: 164310

Vedere: Distrofia muscolare oculofaringea

Miopatia - sequenza di Moebius - sequenza di Pierre Robin

Vedere: Sindrome di Carey-Fineman-Ziter

Miopia - sequenza di Moebius - sequenza di Robin

Vedere: Sindrome di Carey-Fineman-Ziter

Miopia, tipo Bethlem

ORPHA610

MIM: 158810

La miopia tipo Bethlem, o miopia benigna autosomica dominante, è una forma di distrofia muscolare a progressione lenta. Attualmente sono stati descritti meno di 100 casi, che indicano la rarità di questa malattia. Le caratteristiche cliniche non si differenziano molto da quelle osservate nelle altre forme di distrofia muscolare progressiva, fatta eccezione per le contratture delle dita, che sono caratteristiche e importanti per la diagnosi differenziale. I livelli di creatinichinasi sierica e l'esame istologico non sono conclusivi ai fini diagnostici. La malattia è causata da mutazioni in una delle tre subunità del collagene tipo VI. Le indagini molecolari sono comunemente complicate dalle dimensioni e dal tipo di espressione di questi geni. Il trattamento è al momento strettamente sintomatico. *Autore: Prof. J.A. Urtizberea (febbraio 2005)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miopia vacuolare

Vedere: Miopia con autofagia eccessiva

Miopia viscerale familiare

ORPHA2604

MIM: 155310

La miopia viscerale familiare è una miopia con ricorrenza familiare che interessa sia l'intestino che l'apparato renale. Causa una pseudostruzione intestinale cronica. I pazienti presentano dolori addominali, vomito, costipazione o diarrea. Le modalità di trasmissione non sono chiare ma probabilmente si tratta di una mutazione dominante. *Autore: Dott. S. Aymé (settembre 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Miosi congenita

Vedere: Microcoria congenita

Miosite da inclusioni

ORPHA611

MIM: 147421

La miosite da corpi inclusi (IBM) appartiene al gruppo delle miositi (o miopatie infiammatorie) primitive, insieme alle polimiositi e alle dermatomiositi. Queste tre malattie sono caratterizzate da un'infiammazione dei muscoli striati. La IBM colpisce soprattutto i maschi (rapporto maschi/femmine di 3:1), dopo i 50 anni. L'esordio della malattia è nettamente progressivo, con debolezza muscolare. Il deficit motorio è di tipo miogeno e coinvolge in particolare i muscoli prossimali, ma spesso anche quelli distali, degli arti. L'infiammazione asimmetrica e selettiva è evocativa della malattia: sono coinvolti il tibiale anteriore e il quadricipite degli arti inferiori, i flessori del polso e delle dita, i muscoli palmari, i bicipiti e i tricipiti degli arti superiori. Le mialgie sono rare (25%) e transitorie. Di solito non si associano altri sintomi. La diagnosi si basa sui rilievi dell'esame clinico, sull'aumento (raro e modesto) delle concentrazioni sieriche degli enzimi muscolari, di solito creatinofosfochinasi e aldolasi, sui dati dell'elettromiografia, che spesso presenta un tracciato miogeno e neurogeno misto e, soprattutto, sui risultati della biopsia muscolare (vacuoli cerchiati all'interno di fibre muscolari normali o atrofiche, infiltrati infiammatori contenenti linfociti T CD8+), che è l'unica

in grado di confermare con certezza la diagnosi. Di solito, la malattia evolve verso un peggioramento lento e inarrestabile. Le terapie attuali, che si basano su trattamenti immunomodulatori e sulla chinesiterapia intensiva, consentono di rallentare o addirittura bloccare l'evoluzione della malattia. Nelle diverse forme di miositi da inclusioni sono stati sperimentati con scarsa efficacia corticosteroidi, plasmaferesi, immunosoppressori o radioterapia totale. L'associazione corticosteroidi-metotrexato o corticosteroidi-immunoglobuline per via endovenosa ha permesso di ottenere modesti successi. Sono in fase di sperimentazione nuovi protocolli. Vengono associate anche terapie sintomatiche, come la prevenzione delle pneumopatie da aspirazione, la chinesiterapia, l'ergoterapia. *Autore: Prof. P. Chérin (marzo 2003)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miosite focale

ORPHA48918

MIM: 160750

La miosite focale (MF) si manifesta, a livello clinico, come tumefazione solitaria, dolorosa, muscolare, di solito localizzata nella muscolatura degli arti inferiori; la sua rapida espansione simula un tumore del tessuto molle. Possono essere interessate altre aree anatomiche: l'addome, l'avambraccio, il collo, la lingua, la muscolatura periorale. Non sono presenti sintomi sistemici; gli enzimi sierici muscolari e altre analisi di laboratorio sono normali. L'eziologia della MF non è nota: eccezionalmente è presente una storia di pregresso trauma della sede colpita; nonostante i segni di infiammazione non è stato identificato nessun agente infettivo. Le caratteristiche istologiche corrispondono a una grave miopia infiammatoria con necrosi e fibrosi focale tardiva. La diagnosi si basa sulle caratteristiche cliniche di una lesione localizzata e non esiste evidenza di progressione verso una forma sistemica (polimiosite). Descritta per la prima volta nel 1977, la MF è una malattia molto rara; tuttavia la sua incidenza non è nota. Sono stati descritti 39 casi fino al 1993. Il sesso, l'età o l'origine etnica non sembrano incidere sulla sua prevalenza. Non esistono specifiche indicazioni terapeutiche, in quanto regredisce spontaneamente. Il trattamento è soprattutto sintomatico e si basa sui farmaci non steroidei antinfiammatori e sugli analgesici leggeri. L'uso di corticosteroidi non sembra in grado di produrre ulteriori benefici. *Autore: Dott. C. Henegar (gennaio 2004)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miosite ossificante progressiva

Vedere: Fibrodisplasia ossificante progressiva

Miotilopatia

ORPHA98911

MIM: 182920

Laboratori

Diagnosi molecolare della miopia miofibrillare (geni ZASP, MYOT e FLNC)

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Diagnosi molecolare della miopia da miotilina

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Miotonia aggravata dal potassio

ORPHA612

MIM: 608390

La miotonia aggravata dal potassio è una malattia muscolare del canale del sodio, che si manifesta come miotonia perma-

nente oppure come miotonia fluttuante. Nella forma permanente, la miotonia è generalizzata e si presenta come ipertrofia muscolare, in particolare a livello del collo e della spalla. Gli attacchi di grave rigidità muscolare dei muscoli toracici possono mettere a rischio la vita a causa dei disturbi della respirazione. Dato che la miotonia è così grave ed è ulteriormente aggravata dagli agenti depolarizzanti, il potassio non deve essere mai usato per finalità diagnostiche. Nella forma fluttuante, la contrazione muscolare può variare da un giorno all'altro, dopo esercizio fisico. La succinilcolina (Suxametonio) deve essere evitata, perché può provocare gravi problemi alla ventilazione. La miotonia aggravata dal potassio è una malattia autosomica dominante, dovuta ad una mutazione nel gene del canale del sodio. *Autore: Dott. S. Aymé (settembre 2002)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della miotonia aggravata dal potassio (gene SCN4A)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Miotonia congenita sensibile all'acetazolamide

ORPHA99736

MIM: 608390

Vedere: Miotonia aggravata dal potassio

Miotonia fluttuante

ORPHA99734

MIM: 608390

Vedere: Miotonia aggravata dal potassio

Miotonia permanente

ORPHA99735

MIM: 608390

Vedere: Miotonia aggravata dal potassio

Mixoma - iperpigmentazione - iperattività endocrina

Vedere: Complesso di Carney

ML

Vedere: Malformazione linfatica

MMND

Vedere: Malattia dei motoneuroni di Madras

Molare piramidale - glaucoma - anomalia del labbro superiore

Vedere: Sindrome di Ackerman

Monilethrix

ORPHA573

MIM: 158000

Il monilethrix è una displasia del fusto pilifero a trasmissione autosomica dominante. Questa rara genodermatosi è caratterizzata da restringimenti segmentali dei fusti piliferi, che conferiscono ai capelli un aspetto moniliforme. Si associa a fragilità, ipercheratosi follicolare locale e ipotrichosi pronunciata. I pazienti possono anche presentare distrofia ungueale. L'esame dei capelli al microscopio ottico rivela un'alternanza

di regioni di restringimento (difetto) e rigonfiamento (diametro reale del capello). La microscopia elettronica evidenzia la rottura del capello a livello delle zone di restringimento. Il monilethrix è dovuto a una mutazione nei geni che codificano per le cheratine tipo 2 hHb1 e hHb6. Il trattamento consiste nell'applicazione locale di acido retinoico e acido glicolico o minoxidil dopo la pubertà, anche se il miglioramento è atteso nell'arco di anni. *Autore: Dott. J. Ferrando (settembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Monocromatismo dei conii blu

ORPHA16

MIM: 303700

Il monocromatismo dei conii blu, o monocromatismo incompleto legato al cromosoma X, è una retinopatia bilaterale ereditaria. Non è progressiva e risparmia i bastoncelli e i conii blu. Si manifesta con un lieve nistagmo regolare e pendolare, che diminuisce con l'età, con perdita dell'acuità visiva e difetto della visione cromatica. Il fondo dell'occhio è normale, a eccezione della fovea che occasionalmente viene visualizzata in maniera alterata. La visione dei colori è gravemente compromessa, con una combinazione di protanopia e di deuteranopia. L'elettroretinogramma fotopico è alterato. Il gene-malattia è stato identificato. Attualmente la terapia è puramente sintomatica. *Autore: Dott. O. Roche (luglio 2005)*

Associazioni

KÓROS - Associazione per Promuovere la Ricerca e la Prevenzione delle Malattie Oculari Infantili - ONLUS
AAI - Associazione Acromati Italiani - ONLUS

Monosomia 10p distale

ORPHA1580

MIM: 601362

La monosomia 10p distale è una malattia cromosomica rara, nella quale è deleta l'estremità distale del braccio corto (p) del cromosoma 10. Il fenotipo è variabile a seconda della dimensione della delezione. La delezione può coinvolgere solo la banda terminale 10p15 o estendersi verso il centromero alle bande 10p14 o 10p13. Sono stati descritti circa 50 casi di monosomia 10p pura. La delezione comprendente la banda 10p13 si associa a cardiopatie e deficit immunitari, sovrapposti a quelli osservati nella sindrome da delezione 22q11 (sindrome di DiGeorge/spettro della sindrome velo-cardio-facciale [DGS/VCFS]; si veda questo termine), con ipoparatiroidismo, ipocalcemia, cardiopatie congenite troncoconali, ipoplasia del timo fino al deficit delle cellule T e deficit cognitivo. Sono stati descritti oltre 25 pazienti con del10p13. Oltre alle anomalie correlate alla sindrome di DiGeorge (difetti troncoconali con ipoplasia del timo), questi pazienti spesso mostrano un dismorfismo del cranio, microcefalia, faccia allungata, fronte alta, sella nasale ampia, palpebre rivolte verso il basso, narici anteverse, anomalie delle mani e dei piedi, anomalie dell'apparato genitourinario, ipoacusia e ritardo psicomotorio grave, che causano un quadro clinico diverso da quello della classica sindrome da delezione 22q11. Tuttavia, a causa della sovrapposizione dei difetti presenti nelle due sindromi, la del10p13 viene definita sindrome di DiGeorge tipo 2 (DGS2). La regione critica per la DGS2 è stata mappata in un intervallo di 1 cM in 10p13, che contiene il gene CUGBP2, un gene candidato per le cardiopatie. Sono state descritte in meno di 10 pazienti delezioni più piccole, che coinvolgono la regione 10p14-pter. Alcuni di questi soggetti presentano la triade ipoparatiroidismo, sordità neurosensoriale, anomalie renali (sindrome di Barakat, HDR: si veda questo termine). L'aploinsufficienza del fattore di trascrizione transattivante specifico delle cellule T, GATA-3 (codificato dal gene GATA3 che mappa nella regione 10p14-pter) è responsabile di questo fenotipo. Le delezioni subtelomeriche coinvolgenti 10p15-ter sono molto rare (<6 bambini riportati ad oggi). Il fenotipo è poco chiaro con basso peso alla nascita, persistente ritardo della cresci-

ta, lieve ritardo psicomotorio e ipotonia che, in singoli casi, si associavano con il difetto del setto interventricolare, l'idrocefalo e l'ipogenitalismo. La monosomia distale 10p origina di solito de novo o può associarsi a traslocazioni parentali. La diagnosi si basa sull'analisi citogenetica e sulla caratterizzazione molecolare e deve ricercare l'eventuale presenza di traslocazioni, in quanto la delezione può derivare dalla mal-segregazione di un cromosoma derivativo. La diagnosi differenziale dei pazienti con monosomia distale 10p si pone con la sindrome da delezione 22q11 e con le altre cause di ipoparatiroidismo, a seconda del fenotipo. La diagnosi prenatale è possibile e deve essere offerta la consulenza genetica, che si basa sul tipo di riarrangiamento cromosomico (de novo o traslocazione). La gestione della monosomia 10p comprende la valutazione dei segni clinici principali: ritardo dello sviluppo, difficoltà alimentari, ipocalcemia, sordità, cardiopatie, infezioni ricorrenti. Dovrebbero essere coinvolti nella presa in carico, a seconda delle necessità, i pediatri, i neurologi, i nefrologi e gli endocrinologi. È necessaria una valutazione dello sviluppo con i terapeuti del linguaggio, i fisioterapisti e i terapeuti occupazionali. La prognosi è variabile e dipende dai difetti associati. *Autore: Dott. M. Doco-Fenzy (gennaio 2009)*.

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Monosomia 10pter

Vedere: Monosomia 10p distale

Monosomia 10q distale

ORPHA96148

MIM: 609625

La monosomia 10q distale è un'anomalia cromosomica che consiste nella delezione terminale del braccio lungo del cromosoma 10. È caratterizzata da dismorfismi facciali, ritardo della crescita pre- e postnatale, cardiopatie, anomalie genitali, ritardo dello sviluppo. La prevalenza non è nota, ma fino a oggi sono stati descritti circa 40 casi. Non è presente nessun segno clinico specifico. I dismorfismi craniofacciali comprendono l'ipertelorismo, lo strabismo, la sella nasale larga e prominente e le orecchie a bassa attaccatura e ruotate posteriormente. È comune l'ipotonia. In alcuni soggetti è stata descritta una limitata estensione delle articolazioni e una scoliosi precoce. Le cardiopatie non sono costanti ma sono variabili e comprendono la pervietà del dotto arterioso, il difetto del setto interventricolare, la tetralogia di Fallot e il tronco arterioso. Nei maschi sono stati riportati criptorchidismo, micropene e valvola uretrale posteriore. Può essere presente distensione vescicale da disfunzione cervicale, già nel periodo prenatale. In pochi casi sono state riscontrate anomalie genitali più gravi (ambiguità dei genitali esterni). In tutti i casi è presente ritardo psicomotorio (in genere lieve). La monosomia 10q distale è dovuta a una delezione 10q subterminale, che interessa la banda 10q25 o 10q26, e causa la perdita dei geni localizzati in quella regione. Molti casi originano da delezioni terminali de novo conseguenti a un'anomalia nella ricombinazione omologa non-allelica durante la meiosi. La diagnosi si basa sulle analisi molecolari. Di fatto, le analisi citogenetiche convenzionali possono non essere sufficientemente sensibili per individuare le delezioni piccole subterminali e per questo possono essere necessari per la diagnosi i microarray per l'ibridazione genomica comparativa (CGH) o il MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). Possono essere indicate indagini prenatali di citogenetica molecolare per ricercare la presenza di una delezione 10q subterminale quando si sospetti una valvola uretrale posteriore nei feti maschi (eventualmente correlata ad anomalie genitali) o in caso di una distensione della vescica nei feti di sesso femminile. Il rischio di ricorrenza è basso, anche se può essere proposto uno screening prenatale delle anomalie cromosomiche, con la FISH per la regione subterminale 10q. La presa in carico

è esclusivamente sintomatica. La disfunzione della vescica può richiedere una cistostomia transitoria. In molti casi sono necessari programmi educativi speciali per migliorare lo sviluppo cognitivo. La prognosi non è certa, poiché non sono disponibili dati relativi al follow-up a lungo termine, in particolare fino all'età adulta. *Autore: Prof. B. LeHeup (settembre 2008)*.

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Monosomia 10qter

Vedere: Monosomia 10q distale

Monosomia 11p13

Vedere: Sindrome WAGR

Monosomia 11q distale

Vedere: Sindrome di Jacobsen

Monosomia 11q parziale

Vedere: Sindrome di Jacobsen

Monosomia 11qter

Vedere: Sindrome di Jacobsen

Monosomia 17q21.31

ORPHA96169

MIM: 610443

La monosomia 17q21.31 (sindrome da microdelezione 17q21.31) è un'anomalia cromosomica caratterizzata da ritardo dello sviluppo, ipotonia nell'infanzia, dismorfismi facciali e comportamento amichevole/amabile. La prevalenza della sindrome è stimata in circa 1/16.000. La delezione ha la stessa frequenza nei maschi e nelle femmine. L'ipotonia (con scarsa suzione e difficoltà nutrizionali) è evidente alla nascita. I dismorfismi facciali sono caratterizzati da fronte alta e ampia, facies allungata, rime palpebrali rivolte verso l'alto, epicanto, forma anomala del naso (tubulare o a forma di pera), punta del naso globosa, orecchie grandi e prominenti e labbro inferiore anteverso. Sono frequenti le anomalie della pigmentazione e della consistenza dei capelli. Il fenotipo facciale evolve con l'età, con un allungamento del viso e l'acquisizione di caratteristiche maggiormente grossolane. Sono stati inoltre descritti bassa statura, pectus excavatum, anomalie della colonna, dislocazione dell'anca, dita lunga e sottili, arti sottili, difetti di posizione delle mani e dei piedi. In tutti i pazienti è stato notato precocemente un ritardo globale dello sviluppo psicomotorio, ma la gravità varia da lieve a grave. Nel 50% dei casi è presente una storia di epilessia e possono essere osservati altri problemi neurologici. Le altre anomalie comprendono i difetti cardiaci (del setto interatriale e interventricolare), quelle genitourinarie e il criptorchidismo. La delezione ricorrente 17q21.31, di dimensioni comprese tra 500-650 kb, coinvolge almeno sei geni: C17orf69, CRHR1, IMP5, MAPT, STH e KIAA1267. La delezione interessa un'inversione di 900 kb polimorfica (H2). In tutti i casi analizzati, almeno un genitore è portatore di questa comune inversione, suggerendo che l'inversione costituisca un fattore necessario per l'insorgenza della delezione. La maggior parte dei pazienti descritti sono stati identificati attraverso lo screening dei soggetti affetti da ritardo mentale o con anomalie del numero delle copie genomiche. La microdelezione 17q21.31 può essere individuata utilizzando alcune tecniche molecolari come l'array CGH e la FISH. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Prader-Willi nel periodo neonatale e la sindrome velocardiocardiale nei pazienti più grandi (si vedano questi termini). La

consulenza genetica dovrebbe essere proposta ai genitori dei pazienti, ma la microdelezione 17q21.31 è sporadica e tutte le delezioni fino a oggi identificate sono risultate de novo. I soggetti con la microdelezione 17q21.31 dovrebbero eseguire analisi di routine presso il medico di base e il pediatra. È necessario valutare la funzione cardiaca e renale. Il ricorso agli altri specialisti è indicato solo quando si sospettano problemi di tipo sistemico o neurologico. Non sono state riportate malformazioni in grado di costituire una minaccia per la vita. Tuttavia, sono necessari studi a lungo termine per stabilire la prognosi nei pazienti adulti. L'autonomia è spesso limitata e i pazienti necessitano di assistenza per tutta la vita. *Autori: Dott. D.A. Koolen e Dott. B.B.A. de Vries (gennaio 2009)*.

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Monosomia 18p

ORPHA1598

MIM: 146390

La monosomia 18p è una patologia cromosomica, dovuta alla delezione di tutto o di parte del braccio corto del cromosoma 18. L'incidenza è stimata in circa 1/50.000 nati vivi. Nella forma più comune, la sindrome dismorfica è attenuata e non specifica. I principali segni clinici sono la bassa statura, il viso tondo con filtro corto, la ptosi palpebrale e le orecchie grandi con padiglioni anteversi. Il deficit cognitivo varia da leggero a moderato. Un sottogruppo pari a circa il 10-15% dei pazienti, presenta malformazioni facciali/cerebrali gravi, che rientrano nello spettro dell'oloprosencefalia. In due terzi dei casi, la sindrome 18p è dovuta a una delezione che origina de novo. Negli altri casi, può originare da una traslocazione de novo con perdita di 18p, dalla malsegregazione di una traslocazione parentale o di un'inversione, o da un cromosoma 18 ad anello. È stata osservata una sindrome 18p a trasmissione parentale. La diagnosi può essere definita solo con le analisi citogenetiche. La diagnosi differenziale si pone con un ampio numero di sindromi associate a bassa statura e lieve deficit cognitivo. Nei bambini più piccoli, la sindrome da delezione 18p può essere vagamente evocativa della sindrome di Turner o della trisomia 21 (si vedano questi termini). Il rischio di ricorrenza nelle fratrie è basso per le delezioni e le traslocazioni de novo, ma è aumentato se è presente un riarrangiamento parentale. La delezione 18p può essere identificata nel periodo prenatale con l'amniocentesi o sui villi coriali attraverso l'analisi del cariotipo. Non è disponibile un trattamento specifico, anche se la logopedia e i programmi educativi precoci possono aiutare a migliorare le capacità dei bambini. Fatta eccezione per i pazienti che presentano malformazioni cerebrali gravi, le aspettative di vita non sembrano essere alterate in maniera significativa. *Autore: Dott. C. Turleau (febbraio 2008)*. Tratto da Monosomy 18p. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:4.

Associazioni

AGeMo 18 - Associazione Genitori Monosomie 18 - ONLUS SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Monosomia 18q distale

ORPHA1600

MIM: 601808

Associazioni

AGeMo 18 - Associazione Genitori Monosomie 18 - ONLUS

Monosomia 18qter

Vedere: Monosomia 18q distale

Monosomia 1p36 distale

ORPHA1606

MIM: 607872

Negli ultimi anni la monosomia 1p36 distale è stata riconosciuta sempre più frequentemente come una sindrome distin-

ta da delezione cromosomica. È considerata una tra le più comuni sindromi da delezione cromosomica, con un'incidenza di circa 1/5.000-1/10.000 nati vivi. Esistono diversi punti di rottura su questa regione, all'interno delle bande 1p36.13 fino a 1p36.33. La maggior parte di questi bambini è affetta da grave ritardo di crescita. Sono stati anche descritti disturbi del comportamento e autolesionismo. Sono frequenti ipotonia e disturbi dell'alimentazione con disfagia orofaringea; le convulsioni costituiscono un problema frequente e debilitante. Sono stati anche descritti altri segni dismorfici, cardiaci, oculari e a carico dell'apparato uditivo. La gestione clinica della monosomia 1p36 si basa su una valutazione generale delle maggiori complicazioni cliniche mediante ecocardiogramma ed esame oculistico. *Autore: Dott. A. Slavotinek (settembre 2003)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della delezione 1p36

Università degli Studi dell'Aquila, L'AQUILA

Pr. D'ALESSANDRO Elvira

Diagnosi di citogenetica molecolare della delezione 1p36

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della delezione 1p36

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. PECILE Vanna

Diagnosi molecolare della delezione 1p36

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare

della delezione 1p36

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi citogenetica molecolare della microdelezione 1p36 (FISH)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. CROCI Danilo, Dr. SCIACCA Francesca

Diagnosi di citogenetica molecolare della delezione 1p36

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. LENZINI Elisabetta, Pr. ZACCHELLO Franco

Diagnosi di citogenetica molecolare della delezione 1p36

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA

Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI Maria

Diagnosi citogenetica molecolare della delezione 1p36

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi di citogenetica molecolare della delezione 1p36

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome da microdelezione 1p36

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della delezione 1p36

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Monosomia 1pter

Vedere: Monosomia 1p36 distale

Monosomia 21

ORPHA574

La monosomia 21 è un'anomalia cromosomica dovuta a parziale o completa delezione del cromosoma 21. I pazienti hanno una particolare facies, microcefalia, ritardo di crescita, grave ritardo mentale e articolazioni rigide. *Autore: Dott.ssa S. Aymé (settembre 2001)*.

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Monosomia 22q11

ORPHA567

MIM: 188400

La monosomia 22q11, o sindrome di DiGeorge, è caratterizzata dall'insieme di diverse malformazioni: ipoplasia del timo e delle ghiandole paratiroidi, cardiopatia congenita di tipo troncoconale e dismorfismi del viso minori ma caratteristici. La sindrome velo-cardio-facciale si distingue per l'associazione di alterazioni cardiache di tipo troncoconale, palatoschisi o insufficienza del velo palatino, dismorfismi del viso e disturbi dell'apprendimento. È noto che queste due sindromi rappresentano espressioni cliniche della stessa condizione, in diverse età. La loro definizione si sovrappone a quella di microdelezione 22q11, che è presente in oltre il 95% dei pazienti. L'acronimo CATCH 22 è stato proposto per descrivere le caratteristiche cliniche della microdelezione 22q11 (cardiac-abnormal face-thymus-cleft palate-hypocalcemia). L'evoluzione della sindrome è largamente condizionata dalla natura delle malformazioni congenite. L'ipocalcemia, spesso osservata nel periodo prenatale, di solito scompare, ma in alcuni bambini può persistere un ipoparatiroidismo che deve essere trattato. L'insufficienza velofaringea spesso esita in voce nasale, anche senza palatoschisi, e può essere accompagnata a difficoltà nel linguaggio. Nella popolazione generale l'incidenza stimata della microdelezione 22q11 è circa 1/5.000 nati. La microdelezione 22q11 si trasmette con modalità autosomica dominante e nel 10-20% dei casi uno dei due genitori è portatore della microdelezione. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, la mutazione cromosomica è de novo *Autore: Prof. N. Philip (marzo 2002)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica della sindrome di DiGeorge

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI
Pr. CALABRESE Giuseppe, Pr. PALKA Giandomenico

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Università degli Studi dell'Aquila, L'AQUILA
Pr. D'ALESSANDRO Elvira

Diagnosi molecolari della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA
Dr. LAGANA Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA
Dr. PITTALIS Maria Carla, Pr. RIZZO Nicola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Ospedale Santa Maria delle Croci, RAVENNA
Dr. TOSCHI Mila, Dr. TURCI Alessandra, Dr. VALENTI Annamaria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. PECILE Vanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, ROMA
Dr. AMINI Mostafà, Dr. CALVIERI Fabrizio, Dr. STAGNI Maria Letizia, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Sapienza Università di Roma - Policlinico Universitario, ROMA
Pr. ELLI Raffaella, Pr. MARCUCCI Liana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Ospedali Riuniti di Bergamo, BERGAMO
Dr. FACCHINETTI Barbara, Dr. GIUSSANI Ursula

Diagnosi molecolare della sindrome di DiGeorge

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)
Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)
Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera S. Anna, COMO
Dr. GIUDICI Carola, Dr. LINGERI Riccardo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Istituto Auxologico Italiano, MILANO
Dr. BESOZZI Marco, Dr. GIARDINO Daniela

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Università degli Studi di Milano, MILANO
Dr. MARTINOLI Emanuela, Pr. RIVA Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera "San Paolo" - Università degli Studi di Milano, MILANO
Pr. COGGI Guido, Dr. GRIMOLDI Maria Grazia

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. CROCI Danilo, Dr. SCIACCA Francesca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolari della sindrome di DiGeorge

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Ospedale "La Misericordia", GROSSETO
Dr. BARTOLOZZI Maurizio, Dr. CORPACCIOLI Maria Ida

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Ospedale Santa Chiara, PISA
Dr. ROSSI Simona, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Ospedale Regionale - ASL, BOLZANO
Dr. HOELLER Adelheid, Dr. VENTURI Rosanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Ospedale Civile, BASSANO DEL GRAPPA (VI)
Dr. BONFANTE Aldo, Dr. SACCILOTTO Donatella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Ospedale San Martino, BELLUNO
Dr. FUNES Silvia, Dr. IUZZOLINO Paolo, Dr. LO CUNSOLO Crocifissa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. LENZINI Elisabetta, Pr. ZACCHELLO Franco

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Laboratorio Analisi CITOTEST, SARMEOLA DI RUBANO (PD)
Dr. CARDARELLI Laura, Dr. ESPOSITO Giuseppe, Dr. GOMIRATO Sara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge (gene TUPLE1)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA
Dr. CELLI Paola, Dr. MONTALDI Anna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio - Università "Magna Graecia" di Catanzaro, CATANZARO
Dr. BONAPACE Giuseppe, Dr. CONCOLINO Daniela, Dr. MORICCA Maria Teresa

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI
Dr. CAVALIERE Maria Luigia, Dr. FIORETTI Gennaro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge (geni DGS1CR e DGS2CR)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra, Dr. SENSI Alberto

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

AUSL di Imola, IMOLA (BO)
Dr. BARONCINI Anna, Dr. BATTAGLIA Paola, Dr. CAPUCCI Antonella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA
Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE
Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE
Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

BIOS S.p.A., ROMA
Dr. PRIMA Lucia

Diagnosi citogenetica e molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA
Dr. DI ROSA Cristiana, Dr. NARDONE Anna Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda USL RMA - Centro per la Salute della Donna S. Anna, ROMA

Dr. GELLI Gian Franco, Dr. IACOBELLI Nadia, Dr. MUZI Maria Cristina, Dr. RASO Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge (gene N25)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. ANGIIONI Adriano, Dr. LOMBARDO Antonietta, Dr. ROBERTI Maria Cristina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Consultorio di Genetica S.r.l., ROMA
Dr. BALDI Marina, Dr. SESSA Maria Teresa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA
Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA
Pr. BARLATI Sergio, Dr. BELLOTTI Daniela, Dr. MARCHINA Eleonora, Dr. PIOVANI Giovanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA
Dr. CAVALLI Pietro, Dr. RIBOLI Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera - Ospedale Civile di Legnano, LEGNANO (MI)
Dr. LOTZNIKER Milvia, Dr. PRIVITERA Orsola, Dr. STIOUI Sabine

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera San Gerardo, MONZA E DELLA BRIANZA
Dr. CAPPELLINI Anna, Dr. CROSTI Francesca, Pr. DALPRÀ Leda, Dr. SALA Elena, Dr. VILLA Nicoletta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Università degli Studi di Pavia, PAVIA
Pr. ZUFFARDI Orsetta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Presidio Ospedaliero "Città di Sesto San Giovanni", SESTO SAN GIOVANNI (MI)
Dr. DI GREGORIO Palma, Dr. MONGUZZI Antonio, Dr. RODESCHINI Ornella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE
Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Ospedali Riuniti "Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi", ANCONA
Dr. DISCEPOLI Giancarlo

Diagnosi molecolare della sindrome di DiGeorge

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)
Dr. BERTORELLI Roberto, Dr. VARRIALE Luigia

Diagnosi citogenetica e molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome da delezione 22q11.2, mediante FISH

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Pr. MIGONE Nicola, Dr. SAVIN Elisa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Ospedale di Venere - ASL Bari, BARI

Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Università degli Studi di Sassari, SASSARI

Dr. FOGU Giuseppina, Pr. MONTELLA Andrea, Dr. SANNA Raimonda

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

LABOGEN S.a.S., CATANIA

Dr. GRILLO Agata

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Università degli Studi di Catania, CATANIA

Pr. MATTINA Teresa, Pr. PAVONE Lorenzo

Diagnosi molecolare della sindrome di DiGeorge

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA

Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Diagnosi citogenetica della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi citogenetica e molecolare della sindrome di DiGeorge

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. BOSCO Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Azienda Ospedaliera "Montelucre Silvestrini", PERUGIA

Pr. DONTI Emilio, Dr. PRONTERA Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di DiGeorge

Arcella Analisi Mediche Biolab S.r.l., PADOVA

Dr. CAMURRI Lamberto, Dr. GASPARONI Gianluigi, Dr. LIPPI Elisabetta, Dr. PREGNOLATO Giovanna

Associazioni

AIDEL 22 - Associazione Italiana Delezione Cromosoma 22 - ONLUS

Fedra ONLUS

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Monosomia 22q13

ORPHA48652

MIM: 606232

La monosomia 22q13 (sindrome da delezione 22q13.3 o sindrome di Phelan-McDermid) è una sindrome da microdelezione cromosomica, caratterizzata da ipotonia neonatale, ritardo globale dello sviluppo, crescita accelerata o normale, linguaggio assente o gravemente ritardato e dismorfismi. Data la difficoltà della diagnosi clinica e la scarsa disponibilità di test di laboratorio, la sindrome è sottodiagnosticata e la sua reale incidenza non è ancora nota. La delezione ha una frequenza analoga nei maschi e nelle femmine e sono state osservate forme omogenee e in mosaico. Le caratteristiche cliniche comuni comprendono le ciglia lunghe, le orecchie grandi o dismorfiche, le mani relativamente grandi, le unghie dei piedi displastiche, le sopracciglia folte, la dolicocefalia, le guance piene, il naso globoso e il mento appuntito. Il comportamento è simil-autistico con diminuzione della percezione del dolore e frequente masticazione e movimenti della bocca. La perdita della regione 22q13.3 può essere causata da una semplice delezione, da una traslocazione, dalla formazione di un cromosoma ad anello o, meno frequentemente, da alterazioni di struttura che interessano il braccio lungo del cromosoma 22, in particolare la regione che contiene il gene SHANK3. La diagnosi della sindrome da monosomia 22q13 deve essere presa in considerazione in tutti i casi di ipotonia a eziologia non nota e nelle persone con assenza del linguaggio. Anche se la delezione può a volte essere individuata con l'analisi cromosomica ad alta risoluzione, la conferma della diagnosi deve essere effettuata con l'ibridazione in situ fluorescente (FISH) o gli array CGH (ibridazione genomica comparativa). La diagnosi differenziale si pone con le sindromi associate a ipotonia, ritardo dello sviluppo, ritardo del linguaggio e/o comportamento simil-autistico (sindromi di Prader-Willi, Angelman, Williams, Smith-Magenis, Sotos, FG, X fragile, trico-rino-falangea, velo-cardio-facciale, disturbi dello spettro autistico e paralisi cerebrale; si vedano questi termini). È raccomandata la consulenza genetica e sono indicate le analisi sui genitori per escludere riarrangiamenti criptici e un mosaicismo parentale. La diagnosi prenatale è indicata nelle gravidanze delle famiglie con riarrangiamenti ereditari. I soggetti affetti dalla monosomia 22q13 devono eseguire esami di routine e indagini specialistiche, quando esista il sospetto di problemi neurologici, gastrointestinali, renali o altre patologie sistemiche. I pazienti beneficiano di interventi precoci, terapie occupazionali e di comunicazione, fisiche e sportive, e altre terapie in grado di rinforzare i muscoli e aumentare le capacità comunicative. La monosomia 22q13 non si associa ad anomalie organiche in grado di mettere seriamente a rischio la vita. *Autore: Dott. M.C. Phelan (maggio 2008)*. Tratto da Deletion 22q13.3 syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:14.

Laboratori**Diagnosi di citogenetica molecolare della delezione 22q13.3**

Università degli Studi dell'Aquila, L'AQUILA

Pr. D'ALESSANDRO Elvira

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome da delezione 22q13.3

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della delezione 22q13.3 (gene SHANK3)

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi di citogenetica molecolare della delezione 22q13.3

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA

Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della delezione 22q13.3

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome da microdelezione 22q13

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della delezione 22q13.3

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi di citogenetica molecolare della delezione 22q13

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Monosomia 2q24

Vedere: Delezione 2q24

Monosomia 2q37-qter

Vedere: Delezione 2q37

Monosomia 4p distale

Vedere: Sindrome di Wolf-Hirschhorn

Monosomia 5p

ORPHA281

MIM: 123450

La monosomia 5p o sindrome del "Cri du chat", descritta per la prima volta nel 1963 da Lejeune, è una malattia cromosomica dovuta alla delezione di una porzione variabile (5-40 Mb) del braccio corto del cromosoma 5 (5p-). I segni clinici principali comprendono il pianto acuto monotono (da cui origina il nome della sindrome del "miagolio del gatto"), la microcefalia, la sella nasale ampia, l'epicanto, la micrognazia, le anomalie dei dermatoglifi e il grave ritardo psicomotorio e mentale. L'incidenza varia tra 1/15.000 e 1/50.000 nati vivi. L'analisi citogenetica molecolare (FISH) ha consentito di definire la mappa citogenetica e fenotipica del cromosoma 5p. Alcuni studi di correlazione citogenetica-molecolare e genotipo-fenotipo nei pazienti iscritti nel Registro italiano della sindrome hanno dimostrato variabilità clinica ed eterogeneità citogenetica. L'identificazione di sottogruppi di fenotipi associati a delezioni specifiche è rilevante ai fini diagnostici e prognostici, oltre a essere utile per il trattamento riabilitativo. Sono stati stabiliti specifici diagrammi di sviluppo fisico e psicomotorio. Interventi precoci riabilitativi ed educativi hanno migliorato la prognosi dei pazienti e sono stati ottenuti significativi progressi nella loro integrazione sociale. Due geni, potenzialmente coinvolti nello sviluppo cerebrale, la semaforina F (SEMAF) e la delta-catenina (CTNND2), sono stati mappati nelle regioni critiche e la loro delezione può essere associata a ritardo mentale nei pazienti con la sindrome. Anche la delezione del gene della transcriptasi inversa della telomerasi (TERT), localizzato su 5p15.33, potrebbe contribuire ai cambiamenti fenotipici dei pazienti. Di recente, tramite l'impiego della tecnica array CGH, sono state definite le regioni critiche; l'uso della PCR quantitativa ha inoltre permesso di circoscrivere ulteriormente la regione critica del "Cri du chat", caratterizzando tre geni candidati in questa regione. La diagnosi si basa su segni clinici tipici. L'analisi del cariotipo e, nei casi dubbi, la FISH confermano la diagnosi. Non esiste alcuna terapia specifica, ma gli interventi riabilitativi e informativi precoci consentono di migliorare la prognosi e di ottenere risultati importanti nell'integrazione sociale dei

pazienti affetti dalla sindrome del "Cri du chat". *Autore: Prof. P. Cerruti Mainardi (settembre 2006)*. Tratto da Sindrome del Cri du chat. Orphanet J Rare Dis. 2006; 1:33.

Laboratori**Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"**

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI

Pr. CALABRESE Giuseppe, Pr. PALKA Giandomenico

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Università degli Studi dell'Aquila, L'AQUILA

Pr. D'ALESSANDRO Elvira

Diagnosi citogenetica della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA

Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMÌ Corrado

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Centro Zigote S.r.l., SALERNO

Dr. ANGELINO Teresa, Dr. STABILE Mariano

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. PITTALIS Maria Carla, Pr. RIZZO Nicola

Diagnosi citogenetica della sindrome del "Cri du chat"

Azienda USL Cesena, CESENA (FC)

Dr. PRAGLIOLA Antonella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Ospedale Santa Maria delle Croci, RAVENNA

Dr. TOSCHI Mila, Dr. TURCI Alessandra, Dr. VALENTI Annamaria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. PECILE Vanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Casa di Cura "Città di Udine", UDINE

Dr. PULPITO Luca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, ROMA

Dr. AMINI Mostafà, Dr. CALVIERI Fabrizio, Dr. STAGNI Maria Letizia, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Ospedali Riuniti di Bergamo, BERGAMO

Dr. FACCHINETTI Barbara, Dr. GIUSSANI Ursula

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della sindrome Cri du chat

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera S. Anna, COMO

Dr. GIUDICI Carola, Dr. LINGERI Riccardo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Istituto Auxologico Italiano, MILANO
Dr. BESOZZI Marco, Dr. GIARDINO Daniela

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Università degli Studi di Milano, MILANO
Dr. MARTINOLI Emanuela, Pr. RIVA Paola

Diagnosi citogenetica della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera "San Paolo" - Università degli Studi di Milano, MILANO
Pr. COGGI Guido, Dr. GRIMOLDI Maria Grazia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Centro Associato "Pansini", MOLFETTA (BA)
Dr. PANSINI Marino, Dr. PANSINI Nicola, Dr. PASCULLI Laura Anna Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi citogenetica della sindrome del "Cri du chat"

Ospedale "La Misericordia", GROSSETO
Dr. BARTOLOZZI Maurizio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Ospedale Santa Chiara, TRENTO
Dr. ELENGIKAL Paul

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Ospedale Civile, BASSANO DEL GRAPPA (VI)
Dr. BONFANTE Aldo, Dr. SACCILOTTO Donatella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Ospedale San Martino, BELLUNO
Dr. FUNES Silvia, Dr. IUZZOLINO Paolo, Dr. LO CUNSOLO Crocifissa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. LENZINI Elisabetta, Pr. ZACCHELLO Franco

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Laboratorio Analisi CITOTEST, SARMEOLA DI RUBANO (PD)
Dr. CARDARELLI Laura, Dr. ESPOSITO Giuseppe, Dr. GOMIRATO Sara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Ospedale Civile S.S. Giovanni e Paolo, VENEZIA
Dr. BARTOLONI Lucia, Dr. GION Massimo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat" (gene D5S23)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERRONA
Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA
Dr. CELLI Paola, Dr. MONTALDI Anna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

P.S.I. "Elena d'Aosta", NAPOLI
Dr. ZATTERALE Adriana

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI
Dr. CAVALIERE Maria Luigia, Dr. FIORETTI Gennaro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra, Dr. SENSI Alberto

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

AUSL di Imola, IMOLA (BO)
Dr. BARONCINI Anna, Dr. BATTAGLIA Paola, Dr. CAPUCCI Antonella

Diagnosi citogenetica della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA
Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE
Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE
Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Azienda USL RMA - Centro per la Salute della Donna S. Anna, ROMA
Dr. GELLI Gian Franco, Dr. IACOBELLI Nadia, Dr. MUZI Maria Cristina, Dr. RASO Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. ANGIONI Adriano, Dr. LOMBARDO Antonietta, Dr. ROBERTI Maria Cristina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Consultorio di Genetica S.r.l., ROMA
Dr. BALDI Marina, Dr. SESSA Maria Teresa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi citogenetica della sindrome del "Cri du chat"

Istituto di Diagnostica Clinica Proda, ROMA
Dr. FREZZA Katia, Dr. SABBADINI Guglielmo, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA
Pr. BARLATI Sergio, Dr. BELLOTTI Daniela, Dr. MARCHINA Eleonora

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA
Dr. CAVALLI Pietro, Dr. RIBOLI Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera - Ospedale Civile di Legnano, LEGNANO (MI)
Dr. LOTZNIKER Milvia, Dr. PRIVITERA Orsola, Dr. STIOUI Sabine

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera San Gerardo, MONZA E DELLA BRIANZA
Dr. CAPPELLINI Anna, Dr. CROSTI Francesca, Pr. DALPRÀ Leda, Dr. SALA Elena, Dr. VILLA Nicoletta

Diagnosi citogenetica della sindrome del "Cri du chat"

Università degli Studi di Pavia, PAVIA

Pr. ZUFFARDI Orsetta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Presidio Ospedaliero "Città di Sesto San Giovanni", SESTO SAN GIOVANNI (MI)

Dr. DI GREGORIO Palma, Dr. MONGUZZI Antonio,

Dr. RODESCHINI Ornella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Ospedali Riuniti "Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi", ANCONA

Dr. DISCEPOLI Giancarlo

Diagnosi citogenetica della sindrome del "Cri du chat"

Ospedale "Cardarelli" - ASReM - Zona di Campobasso, CAMPOBASSO

Dr. DEL SORDO Sabatino

Diagnosi citogenetica della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, CUNEO

Dr. BOSSI Bruno, Dr. COMINO Alberto

Diagnosi citogenetica della sindrome del "Cri du chat"

Ospedale S. Andrea - ASL VC, VERCELLI

Dr. BIROLI Ester

Diagnosi citogenetica della sindrome del "Cri du chat"

Ospedale F. Miulli, ACQUAVIVA DELLE FONTI (BA)

Dr. BELLANOVA Grazia

Diagnosi citogenetica della sindrome del "Cri du chat"

Ospedale di Venere - ASL Bari, BARI

Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi citogenetica della sindrome del "Cri du chat"

Presidio Ospedaliero Centrale - Stabilimento "San Marco", GROTTAGLIE (TA)

Dr. GRECO Luigi Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi citogenetica della sindrome del "Cri du chat"

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)

Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Università degli Studi di Sassari, SASSARI

Dr. FOGU Giuseppina, Pr. MONTELLA Andrea, Dr. SANNA Raimonda

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Università degli Studi di Catania, CATANIA

Pr. MATTINA Teresa, Pr. PAVONE Lorenzo

Diagnosi citogenetica della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. BOSCO Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi di citogenetica e citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Poliambulatorio, PERUGIA

Pr. GALLI Francesco, Dr. MARIOTTI Giacomo, Dr. POMILI Giovanni

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Azienda Ospedaliera "Montelucre Silvestrini", PERUGIA

Pr. DONTI Emilio, Dr. PRONTERA Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del "Cri du chat"

Arcella Analisi Mediche Biolab S.r.l., PADOVA

Dr. CAMURRI Lamberto, Dr. GASPARONI Gianluigi, Dr. LIPPI Elisabetta, Dr. PREGNOLATO Giovanna

Associazioni

Fedra ONLUS

ABC - Associazione Bambini Cri du Chat - ONLUS

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

che

Associazioni

Fedra ONLUS

ABC - Associazione Bambini Cri du Chat - ONLUS

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

che

Monosomia 5q distale

ORPHA1627

La monosomia 5q distale è la delezione della parte terminale del braccio lungo del cromosoma 5, che comprende 5q35.1, 5q35.2 e 5q35.3. È una patologia molto rara; ne sono stati descritti solo 10 casi, in cinque dei quali la delezione è comparsa de novo. Tutti i pazienti presentano dismorfismi facciali, di gravità variabile; inoltre sono state osservate malformazioni craniche, ritardo mentale lieve ma talvolta grave e malformazioni cardiache. L'analisi citogenetica dei cromosomi in metafase, ottenuti dal sangue periferico o dai fibroblasti, permette di confermare la diagnosi. Il trattamento è sintomatico. *Autore: Prof. C. Stoll (marzo 2002)*.

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

che

Monosomia 5qter

Vedere: Monosomia 5q distale

Monosomia 7q11.23

Vedere: Sindrome di Williams

Monosomia 8p distale

ORPHA1637

La diagnosi della monosomia 8p distale (delezione 8p) si pone al momento della scoperta di una delezione parziale del braccio corto del cromosoma 8 con tecniche di citogenetica classica o molecolare nel caso di microdelezioni. I segni clinici non fanno parte dei criteri diagnostici per la loro specificità e sono variabili in rapporto ai punti di rottura. I punti di rottura più frequenti sono: la delezione terminale 8p23.1->pter, nella quale i dismorfismi facciali sono in genere poco rilevanti, il ritardo staturò-ponderale è poco accentuato ed è presente una cardiopatia congenita in circa il 50% dei casi; la delezione più ampia (8p21 o 8p22->8pter), nella quale sono più evidenti i dismorfismi associati a microcefalia, dolicocefalia, fronte alta, radice del naso piatta e larga, naso corto, impianto basso delle orecchie, che sono retrorotate a contorno irregolare, collo corto, capezzoli iperdistanziati, modesto ritardo staturò-ponderale pre- e postnatale, cardiopatia congenita più complessa; la delezione interstiziale 8p11p21 nella quale i dismorfismi facciali possono comprendere microcefalia, micrognazia, rime palpebrali oblique in alto e verso l'esterno e fistola preauricolare, con grave ritardo della crescita pre- e postnatale,

in assenza di cardiopatie congenite. Nella maggior parte dei casi, la delezione 8p è de novo. È comunque indispensabile eseguire il cariotipo dei genitori per verificare un eventuale rischio di malsegregazione di un'anomalia di struttura bilanciata in un genitore. Il ritardo mentale costante può giustificare una diagnosi prenatale nel caso di anomalia segregante nella famiglia. *Autore: Dott. L. Favre (gennaio 2002)*.

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Monosomia 8pter

Vedere: Monosomia 8p distale

Monosomia 8q24.1

Vedere: Sindrome di Langer-Giedion

Mosaicismo pigmentario, tipo Ito

Vedere: Ipmelanosi di Ito

MPS 1

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 1

MPS 1-H

Vedere: Sindrome di Hurler

MPS 1-H/S

Vedere: Sindrome di Hurler-Scheie

MPS 1S

Vedere: Sindrome di Scheie

MRXS7

Vedere: Ritardo mentale sindromico legato all'X, tipo 7

MRXS9

Vedere: Ritardo mentale legato all'X, tipo Shrimpton

MSA

Vedere: Atrofia multisistemica

M/SCHAD

Vedere: Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi

Mucopolipidosi, tipo 2

ORPHA576

MIM: 252500

La mucopolipidosi tipo 2, o I-cell disease, (ML2) è una malattia lisosomiale rara a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a un deficit di UDP-N-acetilglucosamina: l'enzima lisosomiale N-acetilglucosaminico-1-fosfotransferasi è implicato nel dirigere l'azione di numerosi enzimi lisosomiali. I sintomi clinici e radiologici ricordano quelli della malattia di Hurler, ma sono più precoci (si riscontrano fin dai primi mesi di vita o addirittura in utero) e causano il decesso durante l'infanzia per complicazioni cardiorespiratorie. In particolare si associano ipertrofia gengivale, macroglossia, lineamenti grossolani, irsutismo, ernie, cute spessa e tesa, limitata mobilità articolare, disostosi multipla, epatosplenomegalia, opacità corneali, sordità, ritardo psicomotorio (evidente a partire dai 6 mesi di

età), nanismo. La diagnosi di laboratorio si basa sulla rilevazione di un aumento di attività delle idrolasi acide nel siero e di una loro parallela diminuzione nei fibroblasti in coltura, oltre che, in casi eccezionali, sulla rilevazione del deficit primitivo di fosfotransferasi. Questo enzima è un complesso formato da tre subunità (alfa-2, beta-2, gamma-2), codificate da due geni distinti alfa/beta e gamma. È probabile che nella mucopolipidosi tipo 2 si verifichino alterazioni del gene che codifica per le subunità alfa e beta (localizzata sul cromosoma 12p). È possibile effettuare la diagnosi prenatale (trofoblasto o liquido amniotico). La terapia è sintomatica. Sono stati documentati alcuni casi di trapianto di midollo osseo, che sembrano aver prodotto alcuni benefici. *Autori: Dott. R. Froissart e Dott. I. Mairie (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle mucopolipidosi tipo 2, 3 e 4

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica delle mucopolipidosi tipo 2 e 3

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica e molecolare delle mucopolipidosi tipo 2, 3 e 4 (geni GNPTAB, GNPTG e MCOLN1)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Mucopolipidosi, tipo 3

ORPHA577

MIM: 252600

La mucopolipidosi tipo 3 (ML3) è una polidistrofia pseudohurleriana simile alle forme sfumate della malattia di Hurler, Scheie o Hurler-Scheie. Come la mucopolipidosi tipo 2, di cui rappresenta la forma meno grave, quella tipo 3 è dovuta ad un deficit di UDP-N-acetilglucosamina, l'enzima lisosomiale N-acetilglucosaminil-1-fosfotransferasi, che indirizza l'azione di diversi enzimi lisosomiali. Si tratta di una malattia molto rara, a trasmissione autosomica recessiva. I sintomi evocatori sono quelli articolari, che consentono di formulare la diagnosi nell'infanzia. La sintomatologia ossea ricorda quella della malattia di Hurler, ma i dismorfismi facciali sono più sfumati e l'altezza supera i 150 cm. L'intelligenza può essere normale, ma si registra frequentemente un ritardo della scolarità, che potrebbe essere legato a un problema uditivo. Durante l'evoluzione della malattia appaiono opacità corneali, compatibili con una sopravvivenza prolungata. La diagnosi di laboratorio si basa sul rilievo di un aumento dell'attività delle idrolasi acide nel siero e una parallela diminuzione nei fibroblasti in coltura, oltre che, in casi eccezionali, su un deficit primitivo di fosfotransferasi. La mucopolipidosi tipo 3 è geneticamente eterogenea: ML3 classica (gruppo A) con alterazioni del gene alfa/beta, e ML3 variante con alterazioni del gene gamma (cromosoma 16p). È possibile effettuare la diagnosi prenatale (trofoblasto o liquido amniotico). La terapia è sintomatica, essenzialmente ortopedica. Può rendersi necessario l'uso di protesi acustiche e il ricorso alla logopedia. *Autori: Dott. R. Froissart e Dott. I. Mairie (luglio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle mucopolipidosi tipo 2, 3 e 4

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica delle mucopolipidosi tipo 2 e 3

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi molecolare della mucopolipidosi tipo 3

Università degli Studi di Perugia, PERUGIA
Pr. BECCARI Tommaso

Diagnosi biochimica e molecolare delle mucopolipidosi tipo 2, 3 e 4 (geni GNPTAB, GNPTG e MCOLN1)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Diagnosi biochimica delle mucopolipidosi tipo 2, 3 e 4

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi molecolare della mucopolipidosi tipo 4

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi biochimica e molecolare delle mucopolipidosi tipo 2, 3 e 4 (geni GNPTAB, GNPTG e MCOLN1)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Mucopolisaccaridosi, tipo 1

ORPHA579

MIM: 607014

La mucopolisaccaridosi tipo 1 (MPS 1) è una malattia rara da accumulo lisosomiale appartenente al gruppo delle mucopolisaccaridosi. Ne esistono tre varianti che si distinguono a seconda della gravità: la sindrome di Hurler è la forma più grave, la sindrome di Scheie è la più lieve e la sindrome di Hurler-Scheie ha un fenotipo intermedio. La prevalenza è stimata in 0,7-1,6/100.000 per le sindromi di Hurler e di Hurler-Scheie e in 1/500.000 per la sindrome di Scheie. Nella forma grave (sindrome di Hurler o MPS 1-H), i sintomi principali sono le deformità scheletriche e il ritardo psicomotorio. L'esordio avviene a 6-8 mesi di vita. Altri segni clinici sono le opacità corneali, l'organomegalia, la cardiopatia, la bassa statura, le ernie, i dismorfismi facciali e l'irsutismo. L'esame radiologico dello scheletro evidenzia i segni tipici della disostosi multipla. Può insorgere un idrocefalo dopo i due anni. I pazienti affetti dalla forma a esordio adulto (sindrome di Scheie o MPS 1-S) hanno un'altezza normale e non mostrano segni di deficit cognitivo. I sintomi caratteristici comprendono la rigidità articolare, le opacità corneali, la sindrome del tunnel carpale e modeste alterazioni scheletriche. Possono essere presenti anomalie valvolari dell'aorta. La compressione del midollo spinale cervicale, secondaria all'infiltrazione dei glucosaminoglicani nella dura madre, può causare paresi spastica, nel caso in cui questo danno non venga corretto con un intervento neurochirurgico. I pazienti affetti dalla forma intermedia (sindrome di Hurler-Scheie o MPS 1-H/S) hanno intelligenza normale o quasi normale, ma presentano disabilità fisiche di grado variabile. La trasmissione è autosomica recessiva. Questi fenotipi sono causati da mutazioni alleliche del gene dell'alfa-L-iduronidasi (IDUA, localizzato sul cromosoma 4p16.3). Le mutazioni determinano un deficit enzimatico totale (sindrome di Hurler) o una ridotta funzione (sindrome di Scheie), causando un accumulo nei lisosomi di dermatansolfato (DS) e di eparansolfato (HS). È difficile formulare una diagnosi precoce, in quanto i primi segni clinici non sono specifici (ernia, infezioni respiratorie ecc.); è comunque importante iniziare la terapia il più presto possibile. La diagnosi biologica si basa sul riscontro di un aumento delle escrezioni urinarie di DS e di HS e sul rilievo del deficit enzimatico (nel plasma, nei leucociti, nei fibroblasti, nel trofoblasto o negli amniociti). La mucopolisaccaridosi tipo 6 (sindrome di Maroteux-Lamy) è simile, per molti aspetti, alla mucopolisaccaridosi tipo 1. Tuttavia i pazienti affetti da MPS 6 non presentano mai un deterioramento mentale. La mucopolisaccaridosi tipo 2 (si veda

Mucopolipidosi, tipo 4

ORPHA578

MIM: 252650

La mucopolipidosi tipo 4 (ML4) è una malattia lisosomiale caratterizzata, a livello clinico, da ritardo psicomotorio e anomalie degli occhi, comprese le opacità corneali, la degenerazione retinica o lo strabismo. È una condizione rara nella popolazione generale, ma frequente tra gli ebrei ashkenaziti, presso i quali la frequenza dei portatori è 1/100 e la prevalenza della malattia 1/40.000. I sintomi si manifestano nel primo anno di vita o successivamente, con caratteristiche lentamente progressive. Nei pazienti i fosfolipidi, i gangliosidi e i mucopolisaccaridi si accumulano sotto forma di inclusioni lisosomiali, alcune delle quali ricordano i corpi membranosi citoplasmatici osservati nella gangliosidosi. La malattia sarebbe dovuta a un'alterazione dell'endocitosi di alcuni componenti di membrana, attraverso i lisosomi. Si trasmette come carattere autosomico recessivo. Il gene-malattia, MCOLN1, è localizzato sul cromosoma 19p13.3-p13.2 e codifica per la mucopolipina 1 (MLN1), una proteina di membrana appartenente alla famiglia dei canali TRP (transient receptor potential). Sono state descritte una ventina di mutazioni, due delle quali rappresentano il 95% degli alleli identificati nella popolazione ashkenazita. La diagnosi può essere sospettata dopo il saggio di autofluorescenza sulle colture di fibroblasti dei pazienti e viene confermata con l'identificazione delle mutazioni patogenetiche nel gene MCOLN1. La diagnosi prenatale è possibile con l'analisi al microscopio degli amniociti o dei villi coriali, oppure con lo studio molecolare, nei casi in cui la mutazione patogenetica sia stata caratterizzata nel caso indice o nei genitori. Non è al momento disponibile una terapia specifica. Il trattamento è soprattutto sintomatico ed è mirato alla gestione del quadro oculare e del deficit neurologico. *Autore: Dott. C. Caillaud (giugno 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della mucopolipidosi tipo 4

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

questo termine) è una malattia recessiva legata all'X, caratterizzata da gravi contratture articolari, che condivide molti segni clinici con la mucopolisaccaridosi tipo 1. Si raccomanda la consulenza genetica. La diagnosi prenatale si effettua con l'analisi degli enzimi e l'esame molecolare nelle famiglie nelle quali è stata identificata la mutazione. La terapia sintomatica deve essere implementata da un team multidisciplinare. Sebbene il trapianto di midollo osseo si associ a gravi rischi (ad esempio, la reazione di rigetto del trapianto), era l'unica alternativa terapeutica prima che l'Unione Europea rilasciasse l'autorizzazione di immissione in commercio come farmaco orfano dell'enzima sostitutivo (aronidasi) nel 2003. Somministrata per perfusione ogni settimana, può migliorare la funzione polmonare e la mobilità articolare. L'aspettativa di vita è normale o leggermente ridotta nella sindrome di Scheie. Nella sindrome di Hurler l'aspettativa di vita è limitata e il decesso sopravviene prima dell'adolescenza, a causa di complicazioni cardiovascolari e respiratorie. Il trattamento precoce rallenta l'evoluzione della malattia. Tuttavia, non è efficace contro le lesioni neurologiche. *Autore: Dott. M. Beck (dicembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4 e 6

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi molecolare delle mucopolisaccaridosi (tipo 1, 2, 3A, 3B, 3C, 3D e 6; geni IDUA, IDS, SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS e ARSB)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Screening dell'attività enzimatica su spot di sangue per la mucopolisaccaridosi tipo 1

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. BRACCO Guglielmo, Dr. PAGLIARDINI Severo

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3B, 6 e 7

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Diagnosi molecolare delle mucopolisaccaridosi

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare e biochimica della mucopolisaccaridosi tipo 1 (alfa-L-iduronidasi)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. DI NATALE Paola, Dr. PONTARELLI Gianfranco, Dr. VILLANI Guglielmo

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3A, 3B, 3C, 3D, 4A, 4B, 6 e 8

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Mucopolisaccaridosi, tipo 1-H

Vedere: Sindrome di Hurler

Mucopolisaccaridosi, tipo 1-H/S

Vedere: Sindrome di Hurler-Scheie

Mucopolisaccaridosi, tipo 1-S

Vedere: Sindrome di Scheie

Mucopolisaccaridosi, tipo 2

ORPHA580

MIM: 309900

La mucopolisaccaridosi tipo 2 (MPS 2) è una malattia da accumulo lisosomiale, che appartiene al gruppo delle mucopolisaccaridosi. L'incidenza è compresa tra 1/72.000 e 1/132.000 nati maschi. Il quadro clinico varia dalle forme gravi (le più frequenti), con una regressione precoce dello sviluppo psicomotorio, alle forme lievi. Alla nascita i bambini sono normali e i sintomi compaiono progressivamente. Nelle forme gravi i segni clinici comprendono le ernie, i dismorfismi facciali (macrognossia, bocca costantemente aperta, tratti del viso grosolani), l'epatosplenomegalia, la ridotta mobilità articolare, la sindrome del tunnel carpale, la disostosi multipla, la bassa statura, i disturbi del comportamento e la regressione psicomotoria, che comporta ritardo mentale, sordità, problemi cardiaci e respiratori e segni cutanei (cute a buccia d'arancia sulle scapole e sulle cosce); di solito le cornee sono trasparenti. Le forme intermedie sono caratterizzate da intelligenza normale, dismorfismi lievi, disostosi e buone attese di vita. La MPS 2 è dovuta al deficit di iduronato-2-sulfatasi (IDS), che causa l'accumulo nei lisosomi di due specifici mucopolisaccaridi, il dermatansolfato (DS) e l'eparansolfato (HS). Il gene malattia è stato localizzato sul cromosoma Xq28 e sono state identificate circa 320 mutazioni. La MPS 2 è l'unica mucopolisaccaridosi a trasmissione recessiva legata all'X. Sebbene teoricamente solo i maschi siano affetti, sono state descritte circa 12 femmine affette: nella maggior parte dei casi, l'inattivazione non casuale dell'X comporta l'espressione preferenziale del cromosoma X mutato. La diagnosi si basa sul riscontro di alti livelli di DS e HS nelle urine e viene confermata dalla dimostrazione del deficit enzimatico nel siero, nei leucociti o nei fibroblasti. Per escludere il deficit multiplo di sulfatasi (malattia di Austin; si veda questo termine), dovrebbe essere testata l'attività enzimatica di un'altra sulfatasi. La diagnosi differenziale si pone anche con la MPS 1 nei maschi. Nelle femmine a rischio di essere portatrici, il dosaggio dell'attività enzimatica non fornisce un risultato conclusivo, in quanto può essere presente inattivazione non casuale dell'X. Pertanto è necessario eseguire il test genetico, nei casi in cui la mutazione sia identificata nel probando. La diagnosi prenatale (eseguita misurando l'attività della IDS o ricercando la mutazione nel trofoblasto o negli amniociti) viene effettuata solo quando il feto è di sesso maschile. In aggiunta al trattamento sintomatico, che richiede un approccio multidisciplinare, non viene consigliato il trapianto allogenico di midollo osseo, in

quanto non previene il ritardo mentale. Nel 2007, è stata rilasciata dall'Unione Europea l'autorizzazione di immissione in commercio della terapia enzimatica sostitutiva con infusione dell'enzima ricombinante (idursulfasi) in qualità di farmaco orfano finalizzato al trattamento a lungo termine dei pazienti. Le sperimentazioni cliniche hanno mostrato un miglioramento della deambulazione e del quadro respiratorio e miglioramenti significativi a livello epatico, splenico e cardiaco. Tuttavia, non sono stati descritti miglioramenti del quadro neurologico. Nei pazienti con la forma più grave, le attese di vita sono molto ridotte, e di solito i pazienti muoiono prima dei 20 anni, per complicazioni cardiorespiratorie. Nelle forme intermedie, i pazienti sopravvivono in discrete condizioni fino all'età adulta e talvolta, nei pazienti colpiti in maniera molto meno grave, fino oltre i 60 anni. *Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4 e 6

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi molecolare delle mucopolisaccaridosi (tipo 1, 2, 3A, 3B, 3C, 3D e 6; geni IDUA, IDS, SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS e ARSB)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3B, 6 e 7

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Diagnosi molecolari delle mucopolisaccaridosi Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare e biochimica della mucopolisaccaridosi tipo 2 (iduronato-2-solfatasi)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. DI NATALE Paola, Dr. PONTARELLI Gianfranco, Dr. VILLANI Guglielmo

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3A, 3B, 3C, 3D, 4A, 4B, 6 e 8

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi molecolare della mucopolisaccaridosi tipo 2 (gene IDS)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Diagnosi molecolare delle mucopolisaccaridosi tipo 2 e 6 (geni IDS e ARSB)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. SCARPA Maurizio, Pr. ZACCHELLO Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Mucopolisaccaridosi, tipo 2A

ORPHA217085

MIM: 309900

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 2

Mucopolisaccaridosi, tipo 2B

ORPHA217093

MIM: 309900

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 2

Mucopolisaccaridosi, tipo 3

ORPHA581

MIM: 252900

La mucopolisaccaridosi tipo 3 (MPS 3) è una malattia da accumulo lisosomiale, che appartiene al gruppo delle mucopolisaccaridosi. È caratterizzata da grave e rapido deterioramento mentale. La malattia è sottodiagnosticata (in quanto i distromorfismi di solito sono molto lievi); è la mucopolisaccaridosi più frequente in Olanda e in Australia, con una prevalenza rispettivamente di 1/53.000 e 1/67.000. La frequenza dei vari sottotipi cambia nelle diverse nazioni: il sottotipo A è più frequente in Inghilterra, Olanda e Australia e il sottotipo B è più frequente in Grecia e Portogallo, mentre i tipi 3C e 3D sono molto meno comuni. I primi sintomi compaiono tra i 2 e i 4 anni, con disturbi del comportamento (iperinesia, aggressività) e deterioramento mentale, disturbi del sonno e distromorfismi molto lievi. Il coinvolgimento neurologico diviene più evidente intorno ai 10 anni, con perdita delle capacità motorie e problemi di comunicazione. Le convulsioni spesso insorgono dopo i 10 anni. Inoltre sono stati descritti alcuni pazienti con forme attenuate. Ogni sottotipo della MPS 3 è dovuto al deficit di uno dei quattro enzimi necessari per la degradazione della HS: l'eparansulfamidasi nella MPS 3A, l'alfa-N-acetilglucosaminidasi nella MPS 3B, l'alfa-glucosaminide N-acetiltransferasi nella MPS 3C, e la N-acetilglucosamina-6-solfato sulfatasi nella MPS 3D. I quattro geni codificanti per questi enzimi sono stati mappati (MPS 3A su 17q25, MPS 3B su 17q21, MPS 3C nella regione pericentromerica del cromosoma 8, MPS 3D su 12q14) e sono state identificate numerose mutazioni. Tutte le MPS 3 sono trasmesse con modalità autosomica recessiva. La diagnosi si basa sull'identificazione di alti livelli di eparansolfato (HS) nelle urine. La dimostrazione di un deficit di uno dei quattro enzimi nelle colture leucocitarie o nei fibroblasti permette di determinare il sottotipo di MPS 3. Per quanto riguarda i tipi 3A e 3D, la misurazione dell'attività di un'altra sulfatasi è necessaria per escludere il deficit multiplo di sulfatasi (malattia di Austin; si veda questo termine). Quando la mutazione è stata identificata nel probando, possono essere cercati i soggetti eterozigoti nella famiglia. Dato che non è disponibile nessuna terapia efficace, la diagnosi prenatale (attraverso la ricerca delle mutazioni o la misurazione dell'attività enzimatica nel trofoblasto o negli amniociti) è l'unica opzione disponibile per i genitori con rischio di trasmissione della malattia. Il trapianto allogenico di midollo osseo è controindicato in quanto non rallenta il deterioramento mentale, anche nei pazienti trapiantati prima della comparsa dei sintomi. Attualmente, la terapia genica è in corso di sperimentazione su modelli animali, per i sottotipi 3A e 3B. Il deterioramento neurologico accompagnato dalle complicanze multiple richiede una presa in carico multidisciplinare, tale da

consentire un trattamento sintomatico idoneo. La prognosi è sfavorevole; la maggior parte dei casi con sottotipo 3A muore alla fine della seconda decade di vita. Sono state osservate sopravvivenze più lunghe (30-40 anni) nei sottotipi B e D. *Autori: Dott. R. Froissart e Dott. I. Maire (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4 e 6

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi molecolare delle mucopolisaccaridosi (tipo 1, 2, 3A, 3B, 3C, 3D e 6; geni IDUA, IDS, SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS e ARSB)

Consortio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA
Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3B, 6 e 7

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Diagnosi molecolare delle mucopolisaccaridosi

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare e biochimica della mucopolisaccaridosi tipo 3 (3A: eparan N-solfatasi; 3B: alfa-N-acetilglucosaminidasi; 3C: N-acetiltransferasi)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. DI NATALE Paola, Dr. PONTARELLI Gianfranco, Dr. VILLANI Guglielmo

Diagnosi molecolare della mucopolisaccaridosi tipo 3A, 3B, 4B e 6

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3A, 3B, 3C, 3D, 4A, 4B, 6 e 8

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Mucopolisaccaridosi, tipo 4

ORPHA582

MIM: 252300

La mucopolisaccaridosi tipo 4 (MPS 4) è una malattia da accumulo lisosomiale, che appartiene al gruppo delle mucopolisaccaridosi, ed è caratterizzata da una displasia spondilo-epifiso-metafisaria. Se ne conoscono due forme, A e B. La prevalenza è circa 1/250.000 per il tipo 4A, anche se l'incidenza varia molto tra i diversi Paesi. La MPS 4B è molto rara. La MPS 4A è una displasia spondilo-epifiso-metafisaria che generalmente viene diagnosticata durante il secondo anno di vita, dopo l'acquisizione della motricità. Le deformità scheletriche (platispondilia, cifosi, scoliosi, petto carenato, ginocchio valgo, deformità delle ossa lunghe) diventano più evidenti con la crescita del bambino. L'iperlassità articolare si accompagna a lussazioni frequenti (anche, ginocchia). Il coinvolgimento scheletrico non causa solo il deterioramento della deambulazione e delle attività quotidiane, ma anche l'arresto della crescita attorno agli 8 anni, con una statura finale di 100-150 cm, a seconda della gravità della malattia. Le complicanze neurologiche sono secondarie alle deformità scheletriche. Verso i 5-6 anni l'ipoplasia del processo odontoideo e l'iperlassità articolare causano instabilità delle prime due vertebre cervicali, con rischio di compressione sul midollo spinale. I sintomi extrascheletrici comprendono i problemi respiratori, l'epatomegalia, le valvulopatie, la sordità e le opacità corneali. L'intelligenza è normale. Il quadro clinico è molto simile a quello del tipo 4B e le due forme non possono essere differenziate in quanto la gravità dei sintomi è variabile in entrambe. Le MPS 4 sono dovute al deficit di uno dei due enzimi necessari per la degradazione del chersansolfato (KS): la N-acetilgalattosamina-6-solfato solfatasi è implicata nella MPS 4A e la beta-D-galattosidasi nella MPS 4B. I geni codificanti per questi due enzimi sono stati localizzati e clonati (GALNS su 16q24 e GLB1 su 3p) e le mutazioni sono state identificate (118 in GALNS). In entrambe le forme la trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi, che si basa sul riscontro di un aumento dell'escrezione urinaria di KS (incostante) e di galattosiloligosaccaridi nella MPS 4B, viene confermata con la dimostrazione del deficit enzimatico nelle colture di leucociti o fibroblasti. Lo studio enzimatico consente di escludere altre osteocondrodisplasie. La differenziazione tra la MPS 4B e la GM1 gangliosidosi tipo 3 (si veda questo termine) è spesso difficile nei bambini, anche se 9 su 59 mutazioni in GLB1 si associano alla MPS 4B. I soggetti eterozigoti possono essere identificati nelle famiglie con mutazione nota e la diagnosi prenatale è possibile (attraverso l'analisi molecolare o il dosaggio enzimatico nel trofoblasto o negli amniociti). L'anestesia generale può dare problemi nei pazienti con MPS tipo 4, a causa delle difficoltà nell'intubazione. Dato che il trapianto allogenico di midollo osseo non è efficace sui sintomi scheletrici, il trattamento è sintomatico (protesi, chirurgia, consolidamento del collo attraverso la fusione delle vertebre). È in fase di sviluppo la terapia con enzima ricombinante diretta verso il tessuto osseo. La prognosi dipende dalla gravità della malattia e dalla qualità della presa in carico, che può permettere ai pazienti di sopravvivere fino ai 50 anni. *Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4 e 6

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare delle mucopolisaccaridosi tipo 4A e 4B (geni GALNS e GLB1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Diagnosi molecolare delle mucopolisaccaridosi

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolari della mucopolisaccaridosi tipo 4A (galattosio 6-solfatasi)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. DI NATALE Paola, Dr. PONTARELLI Gianfranco, Dr. VILLANI Guglielmo

Diagnosi molecolare della mucopolisaccaridosi tipo 3A, 3B, 4B e 6

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3A, 3B, 3C, 3D, 4A, 4B, 6 e 8

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Mucopolisaccaridosi, tipo 6

ORPHA583

MIM: 253200

La mucopolisaccaridosi tipo 6 (MPS 6) è una malattia da accumulo lisosomiale, che appartiene al gruppo delle mucopolisaccaridosi. È caratterizzata da un grave coinvolgimento somatico e dall'assenza di deficit cognitivo. La prevalenza varia tra 1/250.000 e 1/600.000 nati. Nelle forme gravi i primi sintomi clinici compaiono tra i 6 e i 24 mesi di vita e si accentuano gradualmente con la comparsa di dismorfismi facciali (macro-glossia, bocca costantemente aperta, tratti del viso grossolani), limitazione della motilità articolare, grave disostosi multipla (platispondilia, cifosi, scoliosi, petto carenato, ginocchio valgo, deformità delle ossa lunghe), bassa statura (inferiore a 110 cm), epatomegalia, valvulopatia, cardiomiopatia, sordità e opacità corneali. Di solito, lo sviluppo mentale è normale o quasi normale, ma i disturbi dell'udito e della vista possono portare a difficoltà dell'apprendimento. I sintomi e la gravità della malattia variano molto tra i pazienti e sono stati descritti casi intermedi o molto lievi, con displasia spondilo-epifiso-metafisaria associata a interessamento cardiorespiratorio. La malattia è dovuta al deficit dell'enzima N-acetilgalattosamina-4-sulfatasi (o arilsulfatasi B), che determina l'accumulo lisosomiale di dermatansolfato (DS). Il gene è stato localizzato sul cromosoma 5q e sono state identificate più di 54 mutazioni. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi viene sospettata dopo il riscontro di un aumento della escrezione urinaria di DS e viene confermata dal deficit di arilsulfatasi B nelle colture di leucociti o fibroblasti. La diagnosi differenziale

si pone con la MPS 1 (si veda questo termine), che mostra un coinvolgimento somatico simile a quello delle MPS 6. Lo screening dei familiari eterozigoti può essere effettuato dopo identificazione delle due mutazioni nel probando. È possibile la diagnosi prenatale (con l'analisi molecolare o il dosaggio dell'attività enzimatica nel trofoblasto o negli amniociti). La presa in carico multidisciplinare permette un trattamento sintomatico idoneo. Il trapianto allogenico di midollo osseo è efficace nei confronti del danno cardiaco, dei dismorfismi e dell'epatomegalia, ma ha effetti minimi sui sintomi ossei e articolari. Al momento, la terapia sostitutiva enzimatica con infusioni settimanali dell'enzima ricombinante galsulfasi è l'opzione terapeutica di elezione, anche se i suoi effetti sui sintomi ossei sono limitati. Nel 2006 la galsulfasi ha ottenuto l'autorizzazione da parte dell'Unione Europea all'immissione in commercio come farmaco orfano. Prima che questa nuova terapia diventasse disponibile, la morte (per complicanze cardiorespiratorie) avveniva nell'adolescenza nelle forme più gravi. Nelle forme più lievi le attese di vita sono meno ridotte. *Autori: Dott. R. Froissart e Dott. I. Maire (febbraio 2007)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4 e 6**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi molecolari delle mucopolisaccaridosi**(tipo 1, 2, 3A, 3B, 3C, 3D e 6; geni IDUA, IDS, SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS e ARSB)**

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3B, 6 e 7

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Diagnosi molecolari delle mucopolisaccaridosi

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare e biochimica della**mucopolisaccaridosi tipo 6 (arilsulfatasi B)**

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. DI NATALE Paola, Dr. PONTARELLI Gianfranco, Dr. VILLANI Guglielmo

Diagnosi molecolari della mucopolisaccaridosi tipo 3A, 3B, 4B e 6

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3A, 3B, 3C, 3D, 4A, 4B, 6 e 8

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Diagnosi molecolari delle mucopolisaccaridosi tipo 2 e 6 (geni IDS e ARSB)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. SCARPA Maurizio, Pr. ZACCHELLO Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Mucopolisaccaridosi, tipo 7

ORPHA584

MIM: 253220

La mucopolisaccaridosi tipo 7 (MPS 7) è una malattia da accumulo lisosomiale, molto rara, che appartiene al gruppo delle mucopolisaccaridosi. Dopo la prima descrizione della malattia, fatta da Sly nel 1973, sono stati descritti meno di 40 pazienti con un esordio neonatale o intermedio. Tuttavia, la frequenza della malattia può essere sottostimata, dato che la forma più frequente è quella a presentazione prenatale con idrope fetale non immune, che è sottodiagnosticata. I segni clinici sono estremamente variabili: sono note forme prenatali con idrope fetale non immune e forme neonatali gravi con dismorfismi, ernie, epatosplenomegalia, piedi torti, disostosi, ipotonia grave e disturbi neurologici, che esitano in ritardo mentale grave e bassa statura nei pazienti che sopravvivono. Infine, sono noti anche casi molto lievi, che vengono diagnosticati durante l'adolescenza o la vita adulta dopo la comparsa della cifosi toracica. La malattia è causata dal deficit dell'enzima beta-D-glucuronidasi, che determina l'accumulo di diversi glicosaminoglicani (dermatansolfato (DS), eparan solfato (HS) e condroitinsolfato (CS)) nei lisosomi. Il gene-malattia è stato localizzato sul cromosoma 7q21-q22 e sono state identificate più di 40 mutazioni. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi viene sospettata dopo avere riscontrato nelle urine livelli aumentati di glicosaminoglicani (CS isolato o CS+HS+DS), anche se questo segno può mancare nelle forme adulte. La diagnosi viene confermata dalla dimostrazione di un deficit di beta-D-glucuronidasi nelle colture di leucociti e fibroblasti. Possono essere presenti alleli pseudodeficitari, che rendono più difficile l'identificazione delle forme lievi e la diagnosi prenatale. La diagnosi differenziale si pone con altri tipi di MPS e di oligosaccaridosi. Il dosaggio dell'attività enzimatica nei leucociti permette di identificare i soggetti eterozigoti nelle forme gravi. Successivamente all'identificazione delle due mutazioni nel probando, è possibile identificare i familiari eterozigoti. La diagnosi è importante nelle forme con presentazione in utero, per prevenire la ricorrenza di altre gravidanze con morte in utero o interruzione tardiva della gravidanza. Dato che non è disponibile una terapia efficace, la diagnosi prenatale (attraverso l'analisi molecolare o il dosaggio dell'attività enzimatica sul trofoblasto o sugli amniociti) può essere proposta alle coppie con un precedente bambino affetto. La presa in carico multidisciplinare permette un trattamento sintomatico idoneo, essenziale per migliorare la qualità della vita dei pazienti. Nelle forme a insorgenza tardiva, il trattamento è soprattutto ortopedico. Il trapianto di midollo osseo è stato tentato in un caso lieve. Sono in corso vari studi finalizzati all'identificazione di altre terapie sui modelli animali, compreso il trapianto allogenico di midollo osseo, la terapia genica e la terapia enzimatica sostitutiva (con enzima ricombinante o impianti intraperitoneali di fibroblasti autologhi geneticamente modificati o "neo-organi"). La prognosi è sfavorevole nelle forme prenatali, in quanto esitano spesso nella morte in utero. Le forme neonatali e infantili hanno attese di vita molto limitate, mentre le forme più lievi hanno una sopravvivenza più lunga. *Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Lilianna, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3B, 6 e 7

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
 Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Policlinico "Le Scotte", SIENA
 Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Diagnosi molecolare delle mucopolisaccaridosi

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
 Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi biochimica delle mucopolisaccaridosi tipo 1, 2, 3, 4, 6 e 7

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
 Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini - ONLUS

Mucosolfatidosi

ORPHA585

MIM: 272200

La mucosolfatidosi - deficit multiplo di sulfatasi (DMS) o malattia di Austin - è una malattia da sovraccarico lisosomiale estremamente rara (descritta in una quarantina di casi). È dovuta a un'anomalia post-traduzionale comune a tutte le sulfatasi (lisosomiali o non), che consiste in un difetto della conversione (a livello del reticolo endoplasmatico) del sito attivo della cisteina in formilglicina. La trasmissione è autosomica recessiva. Dal punto di vista clinico la malattia associa, in maniera variabile, alcuni segni della leucodistrofia metacromatica (deficit di arilsulfatasi A), delle mucopolisaccaridosi (i tipi 2, 3A, 3D e 4 sono dovuti a deficit di sulfatasi) e ittiosi legata all'X (da deficit di steroidosulfatasi). La forma più classica si manifesta tra 1 e 2 anni, ma sono stati descritti casi congeniti. La diagnosi biologica si basa sull'evidenza di un'associazione tra mucopolisaccaridosi e sulfatidosi. I risultati sono confermati dall'analisi dell'attività di varie sulfatasi nei leucociti. Nei fibroblasti la diagnosi è più difficile, perché l'attività residua delle sulfatasi è più elevata ed è variabile su queste cellule in coltura. Il gene SUMF1 è localizzato sul cromosoma 3p26 e sono state identificate circa 20 mutazioni. Un altro gene omologo SUMF2 è stato localizzato sul cromosoma 7q11 e potrebbe essere responsabile dell'attività residua nei pazienti. Il trattamento è sintomatico. *Autori: Dott. R. Froissart e Dott. I. Maire (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della mucosolfatidosi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Lilianna, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della mucosolfatidosi

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI
Elisabetta

Diagnosi biochimica e molecolare della mucosolfatidosi

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica del deficit multiplo di sulfatasi

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta",
MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

**Diagnosi molecolare del deficit multiplo di sulfatasi
(gene SUMF1)**

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche
Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie
Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Pie-
monte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche
Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite -
ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboli-
che Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboli-
che Ereditarie - ONLUS

AIMPS - Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie
Affini - ONLUS

**Mutazione ossea disarmonica
- anomalie delle fibre muscolari**

Vedere: Sindrome di Qazi-Markouizos

N

Nanismo acromesomelico

Vedere: Displasia acromesomelica, tipo Hunter-Thompson

Nanismo a eziologia sconosciuta

Vedere: Nanismo idiopatico

Nanismo-brachidattilia, tipo Mseleni

ORPHA2619

MIM: 613342

Il nanismo-brachidattilia tipo Mseleni, o malattia articolare tipo Mseleni (MAS), è una forma atipica di osteoartropatia degenerativa progressiva, che interessa in particolare le articolazioni dell'anca, del ginocchio, della caviglia e della colonna vertebrale. È caratterizzata da bassa statura e grave brachidattilia delle dita delle mani e dei piedi, spesso associata a osteopenia. La malattia è stata diagnosticata in qualche centinaio di persone che vivono nella regione Mseleni localizzata nel nord dello Zululand e in Sud Africa, tra le popolazioni zulu e tonga. Le persone affette presentano dolore articolare nell'infanzia e nella vita adulta possono essere fortemente disabili, necessitando spesso di un'artroplastica dell'anca. La presa in carico si basa sul trattamento del dolore (aspirina, farmaci antinfiammatori non steroidei). Nelle forme gravi, l'artroplastica dell'anca riduce il dolore e migliora la mobilità. La patogenesi è sconosciuta. È possibile che siano implicati meccanismi autoimmunitari o infiammatori, o altri fattori ambientali. Non si tratterebbe di una malattia genetica mendeliana, anche se esiste occasionalmente una ricorrenza familiare. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Nanismo campomelico

Vedere: Displasia campomelica

Nanismo da difetto dell'ormone della crescita

ORPHA629

MIM: 262650

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo della crescita e statura bassa (nonostante la presenza di livelli normali o leggermente elevati di ormone della crescita immunoreattivo, GH), basse concentrazioni del fattore di crescita 1 (IGF-1) insulina-simile e aumento significativo del tasso di crescita dopo terapia con GH ricombinante. La prevalenza non è nota ma sono stati riportati solo pochi casi. La sindrome è dovuta a varie mutazioni del gene GH1 (17q22-24) che comportano anomalie strutturali di GH e una molecola biologicamente inattiva. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit dell'ormone della crescita (gene GH)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Nanismo diastrofico

ORPHA628

MIM: 222600

Il nanismo diastrofico è una malattia rara, caratterizzata da bassa statura con estremità brevi (statura adulta 120 cm, \pm 10 cm) e malformazioni articolari, secondarie a contratture articolari multiple (soprattutto delle spalle, dei gomiti, delle articolazioni interfalangee dell'anca). La prevalenza è stimata in 1-1,3/33.000. Questa condizione interessa sia i maschi che le femmine. Alla nascita, i neonati presentano piede torto bilaterale, arti corti, deformità del polso e pollici addotti. La palatoschisi e l'ipoplasia della mandibola sono comuni. Le cisti compaiono sull'orecchio esterno entro i primi mesi di vita. La crescita è lenta ed è frequentemente presente scoliosi che si sviluppa progressivamente. Le deformità articolari sono gravi e possono portare sia a limitazione del movimento articolare che a iperlassità. La gravità dei segni clinici varia da forme molto gravi ad altre più lievi, che possono essere diagnosticate tardivamente. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è causata dalle mutazioni nel gene SLC26A2 (trasportatore di solfati della displasia diastrofica; DTDST; 5q31-q34), che codifica per un trasportatore di solfati, espresso soprattutto a livello delle cartilagini. Le mutazioni nello stesso gene sono state associate a una forma lieve di displasia epifisaria e a diverse patologie letali, come l'acondrogenesi tipo 1b e l'ateloosteogenesi tipo 2 (si vedano questi termini). La diagnosi si basa sulle alterazioni radiografiche: ossa tubulari corte e ispessite, metafisi allargate, ipoplasia del primo metacarpo, che ha una forma ovale, sublussazione del pollice (pollice "da autostoppista") e sublussazione delle vertebre cervicali. La diagnosi prenatale può essere sospettata sulla base dei rilievi ecografici (arti corti e piedi torti). La presa in carico dovrebbe comprendere un attento monitoraggio con l'eventuale correzione della scoliosi progressiva e la correzione chirurgica delle malformazioni articolari. In assenza di complicazioni importanti (compressione del midollo spinale), secondarie alle malformazioni della colonna, l'attesa di vita è buona, anche se la bassa statura e le deformità sono di solito gravi. *Autore: Prof. M. Le Merrer (novembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della displasia diastrofica (gene SLC26A2)

Università degli Studi di Pavia, PAVIA

Dr. FORLINO Antonella, Pr. ROSSI Antonio

Diagnosi molecolare della displasia diastrofica

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Nanismo di Richieri Costa-Guion Almeida

Vedere: Nanismo - ritardo mentale - anomalie oculari - schisi labiopalatina

Nanismo di Silver-Russell

Vedere: Sindrome di Silver-Russell

Nanismo - dita bloccate

Vedere: Sindrome di Eng-Strom

Nanismo di Walt Disney

Vedere: Geroderma osteodisplastica

Nanismo geleofisico

ORPHA2623

MIM: 231050

Il nanismo geleofisico è una malattia rara del metabolismo del glicogeno, caratterizzata da bassa statura, anomalie importanti delle mani e dei piedi e facies caratteristica (definita "felice"). Possono essere presenti cardiopatie, anomalie respira-

torie e ritardo dello sviluppo e del linguaggio. La trasmissione è autosomica recessiva. Sono stati descritti meno di 30 casi. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Nanismo idiopatico

ORPHA137693

MIM: 300582

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare delle sindromi collegate al gene SHOX

Ospedali Riuniti "Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi", ANCONA

Dr. DISCEPOLI Giancarlo

Nanismo mesomelico - palatoschisi

- campodattilia

ORPHA2631

MIM: 249710

Questa sindrome è caratterizzata da accorciamento mesomelico e incurvamento degli arti, campodattilia, corrugamento cutaneo e palatoschisi con retrognazia e ipoplasia mandibolare. È stata descritta in una coppia fratello-sorella, figli di genitori consanguinei. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Nanismo mesomelico, tipo Reinhardt-Pfeiffer

ORPHA2634

MIM: 191400

Il nanismo mesomelico tipo Reinhardt-Pfeiffer (displasia mesomelica tipo Reinhardt-Pfeiffer) è caratterizzato da statura sproporzionatamente bassa fin dalla nascita, associata alla displasia dell'ulna e del perone. La prevalenza non è nota, ma sono state descritte solo poche famiglie. Sono stati riportati anche incurvamento dell'avambraccio, lussazione della testa del radio e difetti della tibia. La sindrome viene trasmessa come carattere autosomico dominante. La displasia mesomelica di Reinhardt-Pfeiffer è stata osservata anche in alcune famiglie affette da nanismo mesomelico di Langer e discondrosteosi di Léri-Weill (si vedano questi termini). Ciò fa supporre che la displasia mesomelica di Reinhardt-Pfeiffer sia causata da aploinsufficienza del gene omeotico per la bassa statura (SHOX; Xp22.33 e Yp11.32) o da difetti a valle della regione pseudoautosomica 1 (PAR1), nella quale si localizzano gli elementi enhancer del gene SHOX. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Nanismo metatropico

ORPHA2635

MIM: 156530

Il nanismo metatropico è una grave displasia spondilo-epimetafisaria, caratterizzata, nell'infanzia, da tronco lungo e estremità corte. La cifoscoliosi progressiva determina un'inversione delle proporzioni durante l'infanzia, con accorciamento del tronco ed estremità relativamente lunghe. Il viso del neonato è lievemente dismorfo, grossolanamente normale negli anni successivi. I segni radiologici diagnostici consistono in una marcata platispondilia, nell'allargamento delle metafisi, nelle epifisi di ridotte dimensioni e in una morfologia peculiare del bacino. La trasmissione è recessiva o dominante. È una malattia rarissima, con circa 80 casi noti. Non si co-

noscono misure preventive. La diagnosi prenatale è possibile nel feto che presenti allungamento del tronco, platispondilia, estremità corte e metafisi larghe. *Autori: Prof. D. Silience e Prof. K. Kozlowski (novembre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Nanismo MULIBREY

ORPHA2576

MIM: 253250

Il nanismo MULIBREY (MUL) è un disturbo della crescita ad esordio prenatale, che si associa a manifestazioni sistemiche. La prevalenza non è nota e finora sono stati riportati 115 casi. Il MUL è caratterizzato da ritardo della crescita pre- e postnatale. La diagnosi deve essere presa in considerazione nei neonati piccoli per l'età gestazionale, con ritardo progressivo della crescita o scarso aumento di peso. Altri segni diagnostici principali sono l'assottigliamento delle ossa lunghe, con ispessimento della corticale e restringimento dei canali midollari, sella turcica a "J" evidenziabile ai raggi X, dismorfismi craniofacciali caratteristici con scafocefalia, viso triangolare, fronte larga e alta, sella nasale infossata e punteggiatura giallognola sulla parte medio-periferica della retina. I segni diagnostici minori comprendono la voce acuta con tonalità peculiare, l'epatomegalia, i nevi flammei cutanei e la displasia fibrosa delle ossa lunghe. Per confermare la diagnosi, devono essere presenti tre segni maggiori o due segni maggiori e tre minori. Lo sviluppo psicomotorio è nel complesso normale. La complicazione più grave della malattia è la perimicardite restrittiva. Durante l'infanzia, sono comuni i problemi alimentari, le polmoniti e le infezioni respiratorie ricorrenti. Il rischio di tumore di Wilms è elevato e le femmine hanno elevate probabilità di sviluppare fibrotomi ovarici. Le femmine presentano insufficienza ovarica prematura e una sindrome metabolica ad esordio giovanile. Il MUL è una malattia autosomica recessiva, dovuta alle mutazioni del gene TRIM37, che codifica per la proteina perossisomale TRIM37, che non ha una funzione nota. La diagnosi è stata confermata molecularmente in 96 pazienti finlandesi e 15 non finlandesi. In Finlandia, tutti i pazienti presentano una mutazione fondatore principale. Quattro pazienti sono eterozigoti composti per la mutazione finlandese principale e per una delle tre mutazioni minori. I pazienti non finlandesi presentano mutazioni private. In Finlandia, è possibile lo screening genetico molecolare delle mutazioni del gene TRIM37. La diagnosi molecolare prenatale è possibile ed è utile solo nelle famiglie nelle quali è stato già osservato il nanismo muliebry. Il sequenziamento completo del gene TRIM37 è necessario per i pazienti non finlandesi. La diagnosi differenziale si pone con le sindromi dismorfiche associate a ritardo della crescita ad esordio prenatale, come la sindrome di Silver-Russell e la sindrome 3M. È importante individuare e prendere in carico precocemente i disturbi alimentari, i problemi respiratori ed effettuare una pericardiectomia nel caso di coinvolgimento cardiaco. La terapia con l'ormone della crescita produce benefici a breve termine, ma la sua efficacia a lungo termine sulla crescita è modesta. A partire dall'adolescenza, deve essere controllato il metabolismo del glucosio e, dopo la pubertà, le femmine devono seguire un regolare follow-up ginecologico. *Autore: Prof. M. Lipsanen-Nyman (novembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Nanismo oculo-palato-cerebrale

Vedere: Sindrome oculo-palato-cerebrale

Nanismo osteocondrodisplastico - sordità - retinite pigmentosa

ORPHA2653

Questa sindrome è caratterizzata da grave nanismo, scoliosi progressiva e dislocazione bilaterale dell'anca, associata a

sordità neurosensoriale e retinite pigmentosa. Le radiografie mostrano osteoporosi diffusa, ritardo marcato dell'età ossea e displasia delle teste femorali. È stata descritta in due pazienti. La trasmissione è autosomica dominante a penetranza variabile. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Nanismo osteodisplasico primitivo, tipo Toriello

ORPHA2643

MIM: 251190

Il nanismo osteodisplasico primitivo tipo Toriello è caratterizzato da ritardo della crescita a esordio prenatale, cataratta, microcefalia, deficit cognitivo, deficit immunitario, ritardo dell'ossificazione e ipoplasia dello smalto. È stata descritta in due fratelli. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Nanismo osteoglofonico

ORPHA2645

MIM: 166250

Il nanismo osteoglofonico (OGD) è caratterizzato da marcata bassa statura, gravi anomalie craniofacciali e adentulia multipla. Sono noti meno di 10 casi. I segni clinici principali sono la craniosinostosi, l'acrocefalia, la prominenza della fronte, l'appiattimento della radice del naso, l'ipertelorismo, l'ipoplasia medio-facciale, la macroglossia, l'adentulia, il collo corto, gli arti corti e incurvati, le mani e le dita grosse e corte, i piedi piatti. I segni radiologici principali comprendono la craniosinostosi, la displasia fibrosa, la lucentezza delle metafisi e la platispondilia. L'intelligenza è di solito normale. La sindrome è dovuta alle mutazioni del gene FGFR1 (8p11.2-p11.1). La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Nanismo - rigidità articolare - anomalie oculari

Vedere: Sindrome di Moore-Federman

Nanismo - ritardo mentale - anomalie oculari - schisi labiopalatina

ORPHA2649

MIM: 608578

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra ritardo mentale, bassa statura, microbrachicefalia e labiopalatoschisi, coloboma dell'iride e della retina, nistagmo e strabismo. È stata descritta in 3 fratelli brasiliani. Si trasmette con modalità recessiva, autosomica o legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Nanismo tanatoforo

ORPHA2655

Il nanismo tanatoforo (displasia tanatofora, TD) è una grave malattia scheletrica letale nel periodo neonatale. Esistono due sottotipi clinici di TD: il tipo 1 (TD1), caratterizzato da micromelia con incurvamento dei femori e, occasionalmente, presenza di cranio a trifoglio di gravità variabile e il tipo 2 (TD2), caratterizzato da micromelia con femore dritto e cranio a trifoglio da moderato a grave. La TD è causata da specifiche mutazioni autosomiche dominanti nel gene che codifica per il recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR3). Le

mutazioni attivano costitutivamente l'attività tirosinchinasica del recettore. Normalmente FGFR3 è un regolatore negativo della crescita ossea. Quindi le mutazioni con guadagno di funzione, associate alla TD, attivano il recettore che invia segnali negativi all'interno delle cellule della cartilagine (condrociti), portando così alla disorganizzazione generalizzata dell'ossificazione endocranale durante la crescita ossea. L'incidenza stimata alla nascita è circa da 1/20.000 a 1/50.000, con una frequenza maggiore della TD1 rispetto alla TD2. La maggior parte dei pazienti con TD muore nelle prime ore o giorni di vita per insufficienza respiratoria secondaria, capacità toracica ridotta o compressione del troncoencefalico. Attualmente non esistono trattamenti specifici, al di fuori di quello sintomatico. La diagnosi prenatale è disponibile, sia con ecografia che con analisi molecolari. *Autori: Prof. E. Liboi e Dott. P.M.-J. Lievens (settembre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare di nanismo tanatoforo, tipo 1 e 2 (gene FGFR3)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare del nanismo tanatoforo, tipo 1 e 2 (gene FGFR3)

Azienda Ospedaliera "San Paolo" - Università degli Studi di Milano, MILANO

Pr. BOSARI Silvano, Dr. CASSANI Barbara, Pr. COGGI Guido

Diagnosi molecolare del nanismo tanatoforo, tipo 1 e 2 (gene FGFR3)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare del nanismo tanatoforo (gene FGFR3)

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Nanismo tanatoforo - cranio a "trifoglio"

Vedere: Nanismo tanatoforo, tipo 2

Nanismo tanatoforo, tipo 1

ORPHA1860

MIM: 187600

Vedere: Nanismo tanatoforo

Nanismo tanatoforo, tipo 2

ORPHA93274

MIM: 156830

Vedere: Nanismo tanatoforo

Nanismo, tipo Laron

Vedere: Sindrome di Laron

Nanofthalmia

ORPHA35612

MIM: 600165

La nanofthalmia è una forma grave di microftalmia, caratterizzata da occhi piccoli, con riduzione della lunghezza assiale, ipermetropia grave, rapporto elevato tra il volume del cristallino e quello dell'occhio e forte incidenza di glaucoma ad angolo chiuso. La prevalenza esatta non è nota, ma è inferiore a 1/2.000. I segni clinici tipici comprendono una lunghezza assiale inferiore a 20 mm, un rapporto tra il volume del cristallino e quello dell'occhio 4-8 volte maggiore rispetto al normale, sclere anomale spesse e dense, cristallino e coroidi spessi, grave ipermetropia (+7.00 D fino a +13.00 D). La nanofthalmia è di solito bilaterale. In molti pazienti è presente strabismo. In rari casi è stata osservata un'associazione tra nanofthalmia e retinite pigmentosa. Il difetto può essere iso-

lato oppure fare parte di una sindrome rara. La trasmissione può essere autosomica dominante o recessiva e la malattia può manifestarsi anche sporadicamente. Le mutazioni del gene MFRP (11q23.1) sono ritenute responsabili della forma ereditaria a trasmissione recessiva. Per le forme autosomiche dominanti sono state individuate anomalie nei cromosomi 11q e 2q11-14. La diagnosi si basa sul quadro clinico e sugli esami oftalmologici, che comprendono la biometria e l'ultrasonografia oculare e la misurazione della pressione intraoculare e del diametro corneale. Il trattamento può prevedere la chirurgia (iridotomia, iridoplastica, chirurgia filtrante del glaucoma ed estrazione del cristallino), ma possono insorgere effetti collaterali (glaucoma maligno, emorragia uveale, distacco della retina non regmatogeno ed emorragia espulsiva). Le complicazioni possono essere evitate con la sclerectomia preventiva. Il glaucoma ad angolo chiuso è un segno costante nei pazienti affetti da nanofthalmia, ma la prognosi è favorevole se viene trattato correttamente. *Autore: Prof. A. Bon (novembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Narcolessia - cataplessia

ORPHA2073

MIM: 161400

La narcolessia - cataplessia è un disturbo del sonno caratterizzato da eccessiva sonnolenza durante il giorno, associata ad attacchi di sonno incontrollabile e a cataplessia (perdita del tono muscolare causata da forti emozioni). La prevalenza è stimata tra 1/3.300 e 1/5.000. L'età di esordio varia tra i 10 e i 30 anni. La narcolessia è una malattia che dura tutta la vita. L'intervallo di tempo medio tra l'età di esordio dei sintomi e la diagnosi è di 10 anni. Altri segni clinici non specifici comprendono le allucinazioni ipnagogiche, la paralisi durante il sonno, l'insonnia, le allucinazioni ipnopompiche e l'aumento di peso. La malattia è dovuta all'assenza o al mancato funzionamento dei neuroni dell'orexina e dell'ipocretina nell'ipotalamo laterale, che causa la diminuzione dei livelli di ipocretina 1 nel liquido cerebrospinale. È possibile che la malattia abbia un'origine autoimmune, dato che nel 92% dei pazienti è presente l'allele HLA-DQB1*0602. La diagnosi si basa sui sintomi clinici caratteristici. Tuttavia, è spesso necessaria una polisonnografia, seguita da 5 test ripetuti della latenza del sonno (MSLT). Il MSLT rivela una latenza del sonno media inferiore a 8 minuti con almeno due episodi di sonno paradossale. La presenza del marcatore HLA-DQB1*0602 è un criterio diagnostico rilevante ma non specifico. La misurazione dei livelli di ipocretina 1 nel liquido cerebrospinale può confermare la diagnosi. La diagnosi della malattia è possibile in presenza di sonnolenza diurna con attacchi di cataplessia. In caso di cataplessia atipica o incompleta, devono essere prese in considerazione altre cause della sonnolenza, come la carenza di sonno cronica, l'ipersonnia idiopatica (si veda questo termine) o la narcolessia senza cataplessia (si veda questo termine). Il trattamento prevede farmaci stimolanti (modafinil, metilfenidato o anfetamina) o anticataplettici (antidepressivi o sodio oxibato). Il trattamento di prima scelta per la sonnolenza diurna è il modafinil. Il sodio oxibato è efficace per la sonnolenza e la cataplessia e migliora il sonno notturno. La narcolessia può essere gravemente invalidante in ambito scolastico e professionale. L'evoluzione della malattia è spesso stabile e in molti casi la sonnolenza e la cataplessia migliorano, anche se la qualità del sonno notturno peggiora con l'età. *Autore: Prof. Y. Dauvilliers (ottobre 2009)*.

Associazioni

AIN - Associazione Italiana Narcolettici - ONLUS

Narcolessia senza cataplessia

ORPHA83465

MIM: 612417

La narcolessia senza cataplessia è caratterizzata da eccesso di sonno durante il giorno, associato ad attacchi di sonno

incontrollabili e, a volte, paralisi al momento del sonno, allucinazioni ipnagogiche e comportamento automatico. Non sono disponibili dati epidemiologici. I dati relativi alla prevalenza sono controversi, a volte superiori e altre inferiori a quelli della narcolessia con cataplessia (si veda questo termine), a seconda delle pubblicazioni. La narcolessia senza cataplessia si presenta in genere tra i 10 e 30 anni e dura tutta la vita. L'eziologia non è nota. È stata osservata la riduzione dei livelli di ipocretina 1 nel liquido cerebrospinale nel 10-20% dei casi e nel 40% dei casi è presente l'allele HLA DQB1*0602 (di più rispetto alla popolazione generale, ma meno rispetto ai casi di narcolessia con cataplessia). La diagnosi si basa sulla polisonnografia diurna e notturna che rivela una latenza del sonno media inferiore a 8 minuti, con almeno due episodi di sonno paradossale. La diagnosi clinica è spesso complicata dall'assenza di sintomi significativi, come la cataplessia. Devono essere prese in considerazione in modo sistematico anche altre cause di sonnolenza, come la carenza cronica di sonno e l'ipersonnia idiopatica (in particolare la forma senza periodi lunghi di sonno) (si veda questo termine). Il trattamento si basa sui farmaci stimolanti. Il modafinil è il trattamento di prima linea in quanto presenta il miglior rapporto rischi/benefici. Questo trattamento ha sostituito i trattamenti di seconda scelta a base di metilfenidato e anfetamina. La malattia ha un impatto negativo sulle attività scolastiche e professionali dei pazienti. Non è ancora stata studiata l'evoluzione spontanea della malattia. *Autore: Prof. Y. Dauvilliers (ottobre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Naso bifido

ORPHA2695

MIM: 109740

Il naso bifido isolato è un difetto raro, osservato in meno di 30 pazienti. Consiste nella schisi mediana del naso dovuta ad anomalie di fusione dei processi mediali nasali, che possono interessare solo la punta o tutta la lunghezza del naso. Non si associa necessariamente all'ipertelorismo. L'analisi delle famiglie con più membri affetti suggerisce un'eterogeneità genetica, a eredità autosomica recessiva e dominante. L'intelligenza è normale. Il naso bifido può anche essere una componente di alcune sindromi malformative, come la displasia frontonasale. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

NBIA

Vedere: Neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro

NBIA1, forma atipica

Vedere: Neurodegenerazione associata a deficit di pantotenuato chinasi, forma atipica

NBIA1, forma classica

Vedere: Neurodegenerazione associata a deficit di pantotenuato chinasi, forma classica

NBS

Vedere: Sindrome da rottura cromosomiche, tipo Nijmegen

NCL congenita

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale congenita

NCL della tarda infanzia

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale della tarda infanzia

NCL giovanile

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale giovanile

NCL infantile

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale infantile

NCL dell'età adulta

Vedere: Ceroidolipofuscinosi neuronale dell'età adulta

NDM

Vedere: Diabete mellito neonatale

Necrolisi epidermica tossica

ORPHA95455

La necrolisi epidermica tossica (o sindrome di Stevens-Johnson), è una grave malattia cutanea indotta da un'allergia ad alcuni farmaci, caratterizzata dalla distruzione dell'epitelio cutaneo e delle membrane mucose. È estremamente rara (circa 2/1.000.000 per anno) e può portare al decesso. Gran parte della superficie corporea e delle mucose è coperta da pustole e la cute tende a staccarsi. Sono frequenti le complicazioni viscerali. La diagnosi clinica può essere confermata dalla biopsia cutanea, che mostra una necrosi epidermica a tutto spessore. Nel 50% dei casi sono stati individuati una dozzina di farmaci "ad alto rischio". È necessaria la presa in carico sintomatica presso strutture specializzate. Il tasso di mortalità è elevato (20-25%) e circa la metà dei pazienti che sopravvivono presenta postumi, in particolare a livello degli occhi. *Autore: Prof. J.C. Roujeau (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Necrosi asettica dei condili omerali

Vedere: Malattia di Panner

Necrosi asettica della rotula

Vedere: Malattia di Sinding-Larsen-Johansson

Necrosi asettica dell'epifisi capitale del femore

Vedere: Malattia di Legg-Calve-Perthes

Necrosi avascolare della testa femorale, forma familiare

ORPHA86820

MIM: 608805

La necrosi avascolare della testa femorale (ANFH) è una malattia gravemente debilitante caratterizzata da dolori inguinali progressivi, andatura zoppicante, discrepanza nella lunghezza delle gambe, collasso dell'osso sottocondrale, limitazione della funzionalità dell'anca e possibile degenerazione dell'articolazione dell'anca, che necessita di un'artroplastica totale. La prevalenza di ANFH non è nota, ma sono stati descritti circa 15.000 casi all'anno negli USA e la maggior parte di essi si associa alla rottura meccanica (trauma o chirurgia dell'anca), ipofibrinolisi, uso di steroidi, abitudine al fumo, assunzione di alcol, emoglobinopatie e iperlipidemia. Le forme familiari di ANFH sono molte rare e finora sono state identificate solo 3 famiglie. In questi casi familiari, l'età di esordio varia tra i 15 e i 48 anni (a differenza delle altre forme di ANFH nelle quali l'età varia tra la terza e la quinta decade di vita). La trasmissione nei casi familiari è autosomica dominante e sono state individuate mutazioni nel gene del collagene tipo II (COL2A1) nei membri affetti di una famiglia. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Necrosi cistica della media dell'aorta

Vedere: Dissezione familiare dell'aorta

Nefroblastoma

ORPHA654

MIM: 194070

Il nefroblastoma è il più frequente tumore renale infantile. Rappresenta il 6-8% dei tumori del bambino. Oltre l'80% dei casi è diagnosticato prima dei 5 anni. Lo sviluppo del nefroblastoma può associarsi a diverse anomalie congenite (aniridia, emi-ipertrofia, anomalie genitourinarie) o fare parte di sindromi specifiche (sindromi di Beckwith-Wiedemann, Denys-Drash, WAGR, Perlman). Perdite di eterozigosi del cromosoma 11 hanno portato all'identificazione di numerosi geni coinvolti nella sua cancerogenesi. Ha un elevato potenziale metastatico nel polmone, nel fegato, nello spazio retroperitoneale e nella cavità peritoneale, in caso di diffusione tumorale, nonché nei gangli e nelle ossa. Si tratta di un tumore molto sensibile alla chemioterapia. Il trattamento prevede chemioterapia preoperatoria per eradicare le metastasi e per ridurre la dimensione del tumore primitivo, facilitando l'exeresi. La chirurgia deve essere eradicante, ma senza alcuna diffusione tumorale. La durata e il tipo di chemioterapia dipendono dall'istologia, dallo stadio e dall'estensione del tumore. La radioterapia è utilizzata nelle forme con prognosi infausta. La sopravvivenza supera il 90%. Per alcune recidive esistono terapie specifiche. La terapia deve essere affidata a un'equipe interdisciplinare esperta nella cura dei tumori del bambino. *Autore: Prof. G. Vassal (gennaio 2002)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Nefroblastomatosi - ascite fetale - macrosoma - tumore di Wilms

Vedere: Sindrome di Perlman

Nefronoftisi autosomica recessiva

Vedere: Malattia cistica della midollare renale, autosomica recessiva

Nefronoftisi familiare dell'adulto - tetraparesi spastica

ORPHA2666

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra la malattia cistica familiare della midollare del rene e esordio nell'adulto e la tetraparesi spastica. È stata descritta in 2 soggetti, sottoposti con successo al trapianto renale. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Nefronoftisi - fibrosi epatica - degenerazione tapetoretinica - deficit cognitivo

Vedere: Sindrome di Senior-Boichis

Nefropatia da IgA

Vedere: Malattia di Berger

Nefropatia familiare con gotta

Vedere: Nefropatia iperuricemica giovanile familiare

Nefropatia gottosa giovanile familiare

Vedere: Nefropatia iperuricemica giovanile familiare

Nefropatia iperuricemica giovanile familiare

ORPHA209886

MIM: 162000

Laboratori

Diagnosi molecolare della nefropatia ereditaria giovanile con gotta (gene UMOD)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga, OR-BASSANO (TO)

Pr. DE MARCHI Mario, Dr. GIACHINO Daniela

Nefropatia - sordità - iperparatiroidismo

ORPHA2668

MIM: 256120

Questa sindrome è caratterizzata da insufficienza renale senza ematuria, iperplasia delle paratiroidi e sordità neurosensoriale. È stata descritta in 5 fratelli nati da genitori consanguinei. Il modello di trasmissione sembra autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Nefrosi congenita Finlandese

Vedere: Sindrome nefrosica congenita, tipo Finlandese

Nefrosi idiopatica, forma familiare

Vedere: Sindrome nefrosica idiopatica steroide-resistente, forma familiare

Nefrosi idiopatica, forma sporadica

Vedere: Sindrome nefrosica idiopatica sporadica steroide-resistente

Nefrosi - sordità - anomalie delle vie urinarie e delle dita

ORPHA2669

MIM: 256200

Questa sindrome è caratterizzata da anomalie delle vie urinarie e dei pollici, piedi grandi, sordità e nefrosi. È stata descritta in 5 fratelli. Il modello di trasmissione non è chiaro, ma sembrerebbe autosomico recessivo o dominante legato all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neo di Clark

Vedere: Nevi atipici

Neo displastico

Vedere: Nevi atipici

Neoplasia endocrina multipla, tipo 1

ORPHA652

MIM: 131100

La neoplasia endocrina multipla tipo 1 (MEN1) è una sindrome tumorale ereditaria rara, caratterizzata in particolare da tumori delle paratiroidi, del pancreas endocrino e dell'ipofisi

anteriore. La penetranza è estremamente alta e la frequenza nei due sessi è uguale. La prevalenza è circa 1/30.000 persone. Sono state descritte due forme, sporadica e familiare. La forma sporadica è caratterizzata dalla presenza, in un singolo paziente, di due dei tre principali tumori correlati alla MEN1 (adenomi delle paratiroidi, tumori entero-pancreatici e tumori ipofisari), mentre quella familiare consiste nella presenza di MEN1 in un soggetto e di uno dei caratteristici tumori endocrini in un consanguineo di primo grado. Inoltre, sono state descritte altre alterazioni endocrine e non, come i tumori della corteccia surrenalica, i carcinoidi dei bronchi, dell'intestino e del timo, i timomi, i lipomi, gli angiofibromi e i collagenomi. La trasmissione è autosomica dominante. Questa sindrome è causata dalle mutazioni inattivanti il gene soppressore tumorale MEN1. Il gene MEN1 mappa sul cromosoma 11q13 e codifica per una proteina nucleare di 610 aminoacidi, la menina, che non mostra omologia di sequenza con altre proteine umane. Probabilmente, questo gene è coinvolto nella regolazione di varie funzioni cellulari come la replicazione e il riparo del DNA e il processo di trascrizione. L'esame obiettivo e i test genetici, unitamente al miglioramento delle conoscenze relative alle basi molecolari della sindrome, hanno migliorato la presa in carico dei pazienti. Il trattamento è chirurgico e/o farmacologico, spesso in associazione alla radioterapia o alla chemioterapia. Il test del DNA permette di identificare le mutazioni germinali nei portatori asintomatici, per i quali si raccomanda un controllo periodico (screening periodico biochimico e/o radiologico per identificare lo sviluppo di tumori e le lesioni associate alla MEN1). *Autori: Dott.ssa F. Marini, Dott.ssa A. Falchetti, Dott.ssa F. Del Monte, Dott.ssa S.C. Sala, Dott.ssa A. Gozzini, Dott.ssa E. Luzi e Dott.ssa M.L. Brandi (ottobre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 1 (MEN1; gene MEN1)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)

Dr. BONOMI Marco, Dr. CORDELLA Daniela, Pr. PERSANI Luca

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 1 e 2

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 1 (gene MEN1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 1

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 1 (gene MEN1)

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 1 (gene MEN1)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Pr. CASTELLANO Maurizio, Dr. MORI Luigi, Dr. PANAROTTO Alessandra

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 1 (gene MEN1)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 1 (gene MEN1)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 1 (gene CDKN1B)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 1

Istituto Oncologico Veneto IRCCS, PADOVA

Pr. OPOCHER Giuseppe, Dr. SCHIAVI Francesca

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

AIMEN 1 & 2 - Associazione Italiana Neoplasie Endocrine Multiple di tipo1 e 2 - ONLUS

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Neoplasia endocrina multipla, tipo 2

ORPHA653

MIM: 162300

La neoplasia endocrina multipla tipo 2 (MEN2) è la forma ereditaria del cancro midollare della tiroide (CMT). La trasmissione è autosomica dominante. Esistono tre varianti di MEN2: MEN2A o sindrome di Sipple associata al cancro midollare della tiroide (CMT) (100% dei pazienti), al feocromocitoma (40-60%) e, più raramente, all'iperparatiroidismo primitivo da adenoma/iperplasia (10-20%). Possono essere presenti altre lesioni più rare, come il lichen amiloide della cute, o la malattia di Hirschsprung. La MEN2B o sindrome di Gorlin associa il CMT al feocromocitoma e a varie lesioni specifiche, come i neuromi mucosi a localizzazione predominante orolinguale. Alcuni pazienti con MEN2B mostrano un fenotipo Marfanoido con pectus excavatum, iperlabbialità articolare, scoliosi. Nelle forme familiari isolate del cancro midollare della tiroide (FMTC), il CMT è l'unico sintomo. Le altre lesioni non sono presenti o hanno una penetranza molto ridotta. La frequenza della MEN2 è stimata in circa 1/30.000. L'analisi di sette esoni del gene RET, che si associa alla predisposizione a questa sindrome, consente in più del 90% dei casi di effettuare lo studio preclinico dei soggetti a rischio e di optare per una tiroidectomia profilattica. In tutti i casi, l'esclusione del feocromocitoma permette di definire l'assenza del rischio di ipertensione. *Autore: Dott. A. Calender (settembre 2002)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 2A e 2B (gene RET)**

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 2 (gene RET)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. CECCHERINI Isabella, Pr. RAVAZZOLO Roberto

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 2 (MEN2; gene RET)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)

Dr. BONOMI Marco, Dr. CORDELLA Daniela, Pr. PERSANI Luca

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 1 e 2

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 2A e 2B (gene RET)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, MILANO

Dr. AIELLO Antonella

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 2A e 2B

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO

Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 2

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 2 (gene RET)

Centro di Riferimento Oncologico, AVIANO (PN)

Dr. QUAIÀ Michele, Dr. VIEL Alessandra

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 2 (gene RET)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 2

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 2A e 2B

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 2 (MEN2)

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 2A e 2B (gene RET)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Pr. CASTELLANO Maurizio, Dr. MORI Luigi, Dr. PANAROTTO Alessandra

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 2 (gene RET)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 2A e 2B

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA

Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 2 (gene RET)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BRUTTINI Mirella, Dr. MELONI Ilaria, Pr. RENIERI Alessandra

Diagnosi molecolare della neoplasia endocrina multipla tipo 2A (gene RET)

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO Vincenzo

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

AIMEN 1 & 2 - Associazione Italiana Neoplasie Endocrine Multiple di tipo1 e 2 - ONLUS

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Neurinoma dell'acustico

Vedere: Neurofibromatosi, tipo 2

Neuroacantocitosi

ORPHA2388

MIM: 200150

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AIMSME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Neuroblastoma

ORPHA635

MIM: 256700

Il neuroblastoma è un tumore infantile maligno delle cellule delle creste neurali, che danno origine al sistema nervoso simpatico. Rappresenta circa il 10% dei tumori solidi nei neonati e nei bambini entro i 15 anni, con un'incidenza annuale di circa 1/70.000 nei bambini che appartengono alla stessa fascia d'età. Nel 90% dei casi il neuroblastoma viene diagnosticato prima dei 5 anni. Il quadro clinico del neuroblastoma è molto variabile e dipende dallo stadio e dalla sede del tumore, che si può sviluppare in qualsiasi parte del sistema nervoso simpatico (circa l'80% dei casi si sviluppa nell'addome). Le forme localizzate vengono scoperte casualmente o sono rivelate dalla presenza di una massa addominale o toracica, che può associarsi al dolore. Al momento della diagnosi, le forme metastatiche rappresentano circa il 50% dei casi. I siti metastatici più frequenti sono il midollo osseo, le ossa, il fegato e la cute. La comparsa di dolore osseo, la claudicazione, la paralisi, l'epatomegalia e l'esoftalmo sono evocativi del neuroblastoma metastatizzato. La malattia si associa anche a ipertensione arteriosa, febbre, alterazione dello stato di salute generale (perdita di peso, dolore, irritabilità, anemia) e a vari difetti genetici, che ne influenzano la prognosi. L'amplificazione dell'oncogene MYCN (2p24.3) è un marcatore di prognosi sfavorevole; la triploidia, le anomalie numeriche dei cromosomi si associano a una buona prognosi, mentre la diploidia o la tetraploidia e le anomalie segmentali dei cromosomi (comprese le perdite di 1p, 11q o le duplicazioni di 17q) si associano a una prognosi sfavorevole. Di recente, nel 12% dei casi è stata descritta una mutazione del gene ALK. La diagnosi si basa sull'identificazione di un aumento dei livelli dei metaboliti delle catecolamine urinarie (VMA, HVA, dopamina) e sulla scansione del tumore iniziale attraverso l'ecografia, l'esplorazione cerebrale o la risonanza magnetica. La scintigrafia con MIBG e l'esame del midollo sono utili nell'identificare le metastasi. La biopsia del tumore conferma la diagnosi, ne permette la classificazione istologica e contribuisce a individuare l'amplificazione di MYCN. La diagnosi differenziale si pone con il nefroblastoma e ciò suggerisce la necessità di controllare sistematicamente le catecolamine urinarie in presenza di un tumore addominale. Il dolore osseo e la claudicazione possono essere erroneamente interpretati come sintomi di una sinovite dell'anca. La possibile presenza di ematomi periorbitali bilaterali dovuti alle metastasi orbitali non deve essere confusa con il maltrattamento. I neuroblastomi possono essere identificati con l'ecografia prenatale e perciò è necessaria un'adeguata presa in carico dopo la nascita. Le forme localizzate del neuroblastoma vengono trattate con la resezione chirurgica, a volte preceduta dalla chemioterapia. Il trattamento delle forme metastatiche nei bambini di età inferiore a un anno e delle forme che presentano l'amplificazione di MYCN è possibile con la chemioterapia convenzionale, la rimozione chirurgica iniziale del tumore, la chemioterapia ad alto dosaggio associata al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, la radioterapia locale e la terapia di mantenimento con acido retinoico. La maggior parte dei tumori localizzati ha una prognosi eccellente dopo la chirurgia. I bambini di età inferiore ad un anno presentano una prognosi migliore rispetto ai bambini più grandi. Alcuni tumori possono addirittura regredire spontaneamente. Al contrario, in circa il 60% dei bambini di età superiore a un anno, affetti dal tumore metastatizzato, la prognosi è sfavorevole anche quando si ricorre ai trattamenti intensivi. Nei bambini di età superiore a un anno il tasso di sopravvivenza a 5 anni varia dal 95% per alcuni tumori localizzati al 30% per il neuroblastoma metastatico. *Autore: Dott. D. Valteau-Couanet (marzo 2009)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare del neuroblastoma mediante FISH e Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) (geni MYCN, ALK)

Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro - IST, GENOVA
Dr. DEFFERRARI Raffaella, Dr. MAZZOCCO Katia, Pr. TONINI Gian Paolo

Diagnosi citogenetica molecolare del neuroblastoma

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi biochimica di neuroblastoma

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. GARRUBBA Maria, Dr. PILERI Mauro, Pr. SANTINI Stefano

Associazioni

ANB - Associazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma - ONLUS

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Neurocitoma centrale

ORPHA73256

Il neurocitoma centrale è un rarissimo tumore cerebrale del giovane adulto (oltre 100 casi osservati in tutto il mondo). Si manifesta caratteristicamente nei ventricoli laterali e, occasionalmente, nel terzo ventricolo. I sintomi consistono in un aumento della pressione intracranica con cefalea, nausea e vomito, debolezza, disturbi della vista e alterazioni psichiche. La terapia di elezione è la rimozione del tumore. La prognosi postoperatoria è, in genere, buona. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Neurodegenerazione associata a deficit di pantotenato chinasi, forma atipica

ORPHA216873

MIM: 234200

Vedere: Neurodegenerazione associata a pantotenato chinasi

Neurodegenerazione associata a deficit di pantotenato chinasi, forma classica

ORPHA216866

MIM: 234200

Vedere: Neurodegenerazione associata a pantotenato chinasi

Neurodegenerazione associata a pantotenato chinasi

ORPHA157850

MIM: 234200

Laboratori

Diagnosi molecolare della neurodegenerazione associata a pantotenato chinasi (gene PANK2)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare della neurodegenerazione associata a pantotenato chinasi

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro

ORPHA385

MIM: 234200

La neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro (NBIA, precedentemente definita come sindrome di Hallervor-

den-Spatz) comprende un gruppo di patologie neurodegenerative caratterizzate da disfunzioni extrapiramidali progressive (distonia, rigidità, coreoatetosi), accumulo di ferro nel cervello e presenza di sferoidi assonali, di solito limitati al sistema nervoso centrale. In base al numero di casi osservati in una popolazione, la prevalenza è stimata in circa 1-3/1.000.000. La forma più comune è la neurodegenerazione associata alla pantotenato-chinasi (PKAN; si veda questo termine), che costituisce circa il 50% di tutti i casi. La NBIA può presentarsi con la forma ad esordio precoce e rapida progressione: la forma classica di neurodegenerazione correlata alla pantotenato chinasi (PKAN), la distrofia neuroassonale infantile (INAD) e la distrofia neuroassonale atipica (NAD atipica) (si vedano questi termini); o con la forma più tardiva con una più lenta progressione: PKAN atipica, neuroferritinopatia e aceruloplasminemia (si vedano questi termini). La NBIA idiopatica può presentarsi con entrambe le forme di esordio e progressione. La maggior parte dei tipi di NBIA è trasmessa con modalità autosomica recessiva, eccetto la neuroferritinopatia che si trasmette con modalità autosomica dominante con alta penetranza. Le PKAN classica e atipica sono causate da mutazioni nel gene PANK2 (20p13-p12.3), le distrofie neuroassonale infantile e atipica sono causate da mutazioni nel gene PLA2G6 (22q13.1), l'aceruloplasminemia è causata da mutazioni nel gene della ceruloplasmina (CP) (3q23-q24) e la neuroferritinopatia è causata da mutazioni nel gene della catena leggera della ferritina (FTL1) (19q13.3-q13.4). La NBIA idiopatica è verosimilmente causata da numerosi altri geni ancora da scoprire. Questo gruppo eterogeneo di patologie può essere differenziato in base alle caratteristiche cliniche, radiologiche e molecolari. La risonanza magnetica cerebrale (RM) è uno strumento di base per la valutazione diagnostica di tutte le forme di NBIA. I soggetti con le sindrome PKAN e HARP, che sono considerate parte dello spettro delle malattie PKAN, mostrano un caratteristico segno di "occhio di tigre" sulla RM, una regione centrale di iperintensità circondata da un alone di ipointensità sulle immagini T2 coronali o trasverse del globus pallidus. Le NAD infantili e atipiche hanno dei tipici rigonfiamenti assonali lungo il sistema nervoso centrale e periferico. La diagnosi di aceruloplasminemia si basa sull'assenza della ceruloplasmina sierica in associazione al riscontro di accumulo di ferro alla RM. In questa fase la maggior parte dei trattamenti sono palliativi. La ricerca è attualmente finalizzata all'identificazione di nuovi geni coinvolti nella NBIA e al miglioramento delle possibilità terapeutiche mediante l'identificazione delle cause di queste malattie. *Autori: Dott. A.M. Gregory e Dott. S.J. Hayflick (marzo 2010)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Hallervorden-Spatz
CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Diagnosi molecolare della malattia di Hallervorden-Spatz (gene PANK2)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Associazioni

Associazione Italiana Sindromi Neurodegenerative da Accumulo di Ferro

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro, tipo 1, forma atipica

Vedere: Neurodegenerazione associata a deficit di pantotenato chinasi, forma atipica

Neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro, tipo 1, forma classica

Vedere: Neurodegenerazione associata a deficit di pantotenato chinasi, forma classica

Neurodegenerazione da deficit di 3-idrossi-isobutiril-CoA idrolasi

ORPHA88639

MIM: 250620

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo dello sviluppo motorio, ipotonia e neurodegenerazione progressiva. Finora è stata descritta in 4 ragazzi. Questa sindrome è dovuta alle mutazioni omozigoti del gene HIBCH, che codificano per la 3-idrossi-isobutiril-CoA idrolasi. La trasmissione non è stata ancora determinata. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neurodegenerazione legata alla ferritina

Vedere: Neuroferritinopatia

Neurodegenerazione progressiva - iperlassità articolare - cataratta

ORPHA35664

MIM: 138250

Questa sindrome associa ritardo mentale, cataratta bilaterale e iperlassità cutanea e legamentosa. È stata osservata in 2 fratelli. È stata riscontrata iperammoniemia paradossa associata a iperprolinemia ed iperornitinemia. Questa sindrome è causata dal deficit di delta-1-pirrolina 5-carbossilasi sintetasi. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Neuroferritinopatia

ORPHA157846

MIM: 606159

Laboratori

Diagnosi molecolare delle neuroferritinopatie (geni FTL e FTH)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. ANNESI Grazia

Neurofibromatosi, tipo 1

ORPHA636

MIM: 162200

La neurofibromatosi tipo 1 (NF1) è una malattia neurocutanea multisistemica ereditaria caratterizzata dalla predisposizione allo sviluppo di tumori benigni e maligni. La prevalenza è stimata in 1 ogni 4.000-5.000. Esiste una notevole

eterogeneità clinica tra i diversi soggetti affetti dalla NF1, addirittura all'interno della stessa famiglia. Sono evocativi della diagnosi della NF1 i seguenti criteri: sei o più macchie caffè-latte (95% di tutti i casi, di solito prima dell'età di 3 anni), neurofibromi, ovvero tumori della guaina dei nervi periferici che si presentano sotto forma di lesioni cutanee, sottocutanee o plessiformi (di rado prima della pubertà, riconoscibili a livello clinico nel 30% dei casi), lentiggini nelle pieghe cutanee, due o più noduli iridei di Lisch, un glioma delle vie ottiche, difetti scheletrici specifici (assottigliamento della corteccia delle ossa lunghe, displasia delle ali dello sfenoide), e un familiare di primo grado affetto. La complicazione più comune è il ritardo mentale (QI basso, difficoltà di apprendimento e disturbi comportamentali specifici). Varia dal 7 al 12% il rischio di sviluppare un tumore maligno della guaina dei nervi periferici durante l'arco della vita. La forme in mosaico della NF1 sono o generalizzate poco gravi o localizzate. La trasmissione è autosomica dominante. Il gene NF1 (localizzato su 17q11.2) codifica per la neurofibromina, un oncosoppressore. La diagnosi si basa sul quadro clinico e può essere confermata dai test genetici. La diagnosi differenziale si pone con le altre forme di neurofibromatosi (NF2, schwannomatosi, sindrome di Watson, NF6 o macchie caffè-latte multiple a trasmissione autosomica dominante), la sindrome di Noonan, alcune malattie associate ad alterazioni della pigmentazione (sindrome di McCune-Albright, sindrome LEOPARD), sindromi da iperaccrescimento (sindrome di Klippel-Trenaunay-Weber, sindrome di Proteus), sindromi con predisposizione ai tumori (lipomi multipli, sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba, fibromatosi, MEN2B) e l'omozigosi per uno dei geni responsabili della sindrome di Lynch (si vedano questi termini). È possibile la diagnosi prenatale: il rischio per un paziente di avere un bambino gravemente affetto è di 1 su 12. Presso alcuni centri è disponibile la diagnosi preimpianto. Ai bambini devono essere controllati annualmente la cute, il rachide, la vista e la pressione sanguigna. Devono inoltre essere monitorati i loro progressi scolastici. In assenza di complicazioni, gli adulti affetti dalla NF1 richiedono un follow-up regolare da parte di un'équipe multidisciplinare. Il trattamento è sintomatico e può prevedere la chirurgia per i neurofibromi sintomatici, la scoliosi progressiva e la pseudoartrosi. A causa delle difficoltà di apprendimento, i bambini necessitano di sostegno già in età precoce. In Francia, nel 2007, è stato effettuato un trapianto parziale di viso su un paziente che presentava neurofibromi plessiformi gravi. Le cause principali di decesso sono i tumori maligni della guaina dei nervi periferici e le malattie vascolari. *Autore: Prof. R. Ferner (gennaio 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della neurofibromatosi tipo 1 (gene NF1)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi molecolare della neurofibromatosi tipo 1

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA

Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMÌ Corrado

Diagnosi molecolare della neurofibromatosi tipo 1

Centro Zigote S.r.L., SALERNO

Dr. ANGELINO Teresa, Dr. STABILE Mariano

Diagnosi molecolare della neurofibromatosi tipo 1

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Pr. BONIOLI Eugenio

Diagnosi molecolare della neurofibromatosi tipo 1

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. BIANCHESSI Donata, Dr. FINOCCHIARO Gaetano, Dr. GUZZETTI Sara

Diagnosi molecolare e citogenetica molecolare della neurofibromatosi (gene NF1)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. CROCI Danilo, Dr. DE GRAZIA Ugo, Dr. SCIACCA Francesca

Diagnosi molecolare della neurofibromatosi tipo 1

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della neurofibromatosi tipo 1 (gene NF1)

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Pr. MELIS Maria Antonietta

Diagnosi molecolare della neurofibromatosi tipo 1 (gene NF1)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, PARMA

Dr. MARTORANA Davide, Pr. NERI Tauro Maria

Diagnosi molecolare della neurofibromatosi tipo 1 (gene NF1)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della neurofibromatosi di tipo 1

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi di citogenetica molecolare della neurofibromatosi di tipo 1

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. SAVIN Elisa

Associazioni

ANF - Associazione Neuro Fibromatosi - ONLUS

ANANAs - Associazione Nazionale Aiuto per la Neurofibromatosi, amicizia e solidarietà

LINFA - Associazione Lottiamo Insieme per la Neurofibromatosi - ONLUS

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Neurofibromatosi, tipo 2

ORPHA637

MIM: 101000

La neurofibromatosi tipo 2 (NF2) è una malattia da predisposizione ai tumori ed è caratterizzata dallo sviluppo di schwannomi e meningiomi multipli. La prevalenza (inizialmente stimata in 1/200.000) è circa 1/60.000. Le persone affette sviluppano inevitabilmente degli schwannomi che interessano entrambi i nervi vestibolari conducendo alla sordità. La maggior parte dei pazienti presenta una sordità, di solito unilaterale all'esordio, che può essere accompagnata o preceduta da tinnito. Gli schwannomi vestibolari che si presentano come primo sintomo possono causare capogiri e perdita dell'equilibrio. Di rado sono presenti nausea, vomito e vere vertigini, eccezione fatta per i casi in cui la malattia è in uno stadio avanzato. Altri tumori caratteristici sono gli schwannomi dei nervi cranici, spinali e periferici, i meningiomi intracranici (compresi i meningiomi dei nervi ottici) e intraspinali e alcuni tumori maligni del sistema nervoso centrale (ependiomi di basso grado). I segni oftalmici comprendono una riduzione dell'acuità visiva e la cataratta. Circa il 70% dei pazienti affetti dalla NF2 presenta dei tumori cutanei (lesioni intracutanee simili a placche o tumori nodulari sottocutanee più radicati). La neurofibromatosi tipo 2 è una sindrome da predisposizione ai tumori a trasmissione dominante dovuta alle mutazioni del gene NF2 sul cromosoma 22. Più del 50% dei pazienti presenta nuove mutazioni, un terzo delle quali sono in mosaico. Sebbene le mutazioni tronche (non senso e frameshift) siano di frequente germinali e responsabili delle forme più gravi, sono comuni le delezioni multiple e singole degli esoni. Una strategia che miri all'individuazione di queste ultime è fondamentale per un'attenta valutazione della malattia. La diagnosi si basa sul quadro clinico e sull'imaging cerebrale. Sono necessari test genetici presintomatici per la presa in carico delle famiglie affette dalla NF2. È possibile la diagnosi prenatale e preimpianto. La principale diagnosi differenziale si pone con la schwannomatosi. La presa in carico della NF2 è complicata dall'elevata morbilità e dalla ridotta

attesa di vita. La presa in carico si basa sulla chirurgia, ma anche su controlli regolari e in alcuni casi sulla radioterapia. La prognosi è inversamente proporzionale a un esordio precoce, a numerosi meningiomi e all'individuazione di una mutazione tronca. *Autore: Dott. D. Gareth e Dott. R. Evans (giugno 2009)*. Tratto da Neurofibromatosis type 2 (NF2): A clinical and molecular review. Orphanet J Rare Dis. 2009; 4:16.

Laboratori

Diagnosi molecolare della neurofibromatosi di tipo 2 (gene NF2)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. *MUGLIA Maria*

Diagnosi molecolare della neurofibromatosi di tipo 2 (gene NF2)

IRST - Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei Tumori, MELDOLA (FC)

Dr. *CALISTRI Daniele, Dr. DANESI Rita, Dr. ZAMPIGA Valentina*

Diagnosi molecolare di neurofibromatosi tipo 2 (gene NF2)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. *GENUARDI Maurizio, Pr. PAPI Laura*

Associazioni

ANF - Associazione Neuro Fibromatosi - ONLUS

ANANas - Associazione Nazionale Aiuto per la Neurofibromatosi, amicizia e solidarietà

LINFA - Associazione Lottiamo Insieme per la Neurofibromatosi - ONLUS

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Neurofibromatosi, tipo 3

ORPHA93921

MIM: 162091

Laboratori

Diagnosi molecolare di schwannomatosi (geni SMARCB1 e NF2)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. *GENUARDI Maurizio, Pr. PAPI Laura*

Neurofibromatosi, tipo 6

ORPHA2678

MIM: 114030

La neurofibromatosi tipo 6 (NF6), nota anche come sindrome con macchie caffè-latte (CL), è una malattia cutanea caratterizzata dalla presenza di numerose macchie CL, in assenza degli altri segni della neurofibromatosi o di altre malattie sistemiche. La prevalenza non è nota, anche se la malattia sembra essere estremamente rara. Le macchie spesso compaiono durante la prima infanzia, e di solito sono individuate dopo i 2 anni. Le lesioni CL sono iperpigmentate e hanno bordi irregolari o lisci. Le loro dimensioni possono variare da pochi millimetri a più di 10 cm. L'eziologia della NF6 non è nota. In alcuni casi è stata riportata la concatenazione con il gene NF1 (17q11.2). La trasmissione è autosomica dominante. La diagnosi si basa sulla presenza di sei o più macchie CL. La diagnosi differenziale si pone con la neurofibromatosi tipo 1, la sindrome di McCune-Albright e la sclerosi tuberosa (si vedano questi termini). Le lesioni CL isolate non necessitano di trattamento medico. Le macchie CL sono benigne e possono risolversi con l'età. Molti di questi casi rientrano probabilmente nella neurofibromatosi 1-simile (sindrome di Legius) da mutazioni del gene SPRED1. *Autore: Prof. P. Wolkenstein (aprile 2009)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Neurolipomatosi

Vedere: Adiposi dolorosa

Neuromielite ottica

Vedere: Malattia di Devic

Neuropatia acustica con neuropatia sensitiva periferica legata all'X, tipo 1

Vedere: Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria - sordità legata all'X

Neuropatia amiloide da transtiretina

Vedere: Polineuropatia amiloide familiare

Neuropatia amiloide da TTR

Vedere: Polineuropatia amiloide familiare

Neuropatia assonale motoria acuta

ORPHA98918

La neuropatia assonale motoria acuta (AMAN) è un sottotipo motorio della sindrome di Guillain-Barré (SGB; si veda questo termine). L'incidenza annuale complessiva di SGB è stimata tra 1/91.000 e 1/55.000. Le forme assonali (AMAN e neuropatia assonale sensitivo-motoria acuta, AMSAN; si veda questo termine) rappresentano solo il 3-5% dei casi della SGB nei Paesi occidentali, anche se sono molto più frequenti (30-50% dei casi) in Asia e nell'America latina. L'AMAN è caratterizzata da esordio rapido e da un'iniziale debolezza muscolare con assenza di riflessi. Il decorso clinico della AMAN tende a essere più grave rispetto a quello osservato nelle altre forme più frequenti della SGB con demielinizzazione, come la poliradicoloneuropatia demielinizante infiammatoria acuta (AIDP; si veda questo termine). Molti pazienti necessitano della ventilazione artificiale a causa dell'interessamento respiratorio. Tuttavia, nell'AMAN non sono stati osservati disturbi sensoriali e raramente sono coinvolti i nervi cranici. Nella maggior parte dei casi, l'AMAN segue a un'infezione da *Campylobacter jejuni*, in particolare della specie *C. jejuni*, che causa un'enterite. Sebbene non siano ancora del tutto noti i meccanismi patologici, l'AMAN si associa ad anticorpi antigangliosidi (essenzialmente, anti-GM1/GD1a) e potrebbe essere dovuta alla degenerazione assonale primitiva mediata dagli anticorpi o all'inibizione mediata dagli anticorpi dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. Anche se il decorso clinico dell'AMAN all'esordio può essere grave, la remissione può essere rapida. Tuttavia, la remissione può essere molto più lunga nei pazienti che presentano una degenerazione assonale diffusa. *Autore: Dott. P. van Doorn (dicembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neuropatia assonale sensitivo-motoria acuta

ORPHA98917

La neuropatia assonale sensitivo-motoria acuta (AMSAN) è un sottotipo motorio puro della sindrome di Guillain-Barré (SGB; si veda questo termine). L'incidenza annuale complessiva della SGB è stimata tra 1/91.000 e 1/55.000. Le forme assonali (AMSAN e neuropatia assonale motoria acuta, AMAN; si veda questo termine) rappresentano solo il 3-5% dei casi della SGB nei Paesi occidentali, anche se sono molto più frequenti (30-50% dei casi di SGB) in Asia e in America latina. I pazienti presentano un quadro clinico (debolezza muscolare e disturbi sensoriali) simile a quello delle forme più frequenti di SGB con demielinizzazione, come la poliradicoloneuropatia demielinizante infiammatoria acuta (AIDP; si veda questo termine), anche se il decorso dell'AMSAN tende a essere più grave. Come nelle altre forme della SGB, la comparsa della debolezza agli arti è di solito preceduta da una malattia infettiva. Sebbene non siano ancora del tutto

definiti i meccanismi patologici, l'AMAN e l'AMSAN si associano ad anticorpi antigangliosidi (anti-GM1/GD1a/GM1b/Ga1Nac-GD1a) e potrebbero essere dovute alla degenerazione assonale primitiva mediata dagli anticorpi o all'inibizione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, mediata dagli anticorpi. L'AMSAN è di solito una forma grave della SGB e solo molto raramente raggiunge la remissione. *Autore: Dott. P. Van Doorn (dicembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neuropatia - atassia - retinite pigmentosa

Vedere: Sindrome NARP/MILS

Neuropatia atassica cronica - oftalmoplegia - paraproteina IgM - agglutinine da freddo - anticorpi anti-disialosil

Vedere: Sindrome CANOMAD

Neuropatia atassica sensitiva cronica associata ad anticorpi anti-disialosil IgM

Vedere: Sindrome CANOMAD

Neuropatia atassica sensitiva - disartria - oftalmoparesi

ORPHA70595

MIM: 607459

Questa sindrome è caratterizzata da grave neuropatia sensoriale atassica a esordio nell'età adulta, disartria e oftalmoplegia esterna progressiva cronica. La prevalenza non è nota. Altre caratteristiche comuni comprendono l'andatura sempre più instabile nel tempo, l'assenza dei riflessi tendinei profondi, la presenza del segno di Romberg, l'ipopallestesia (ridotta percezione delle vibrazioni), la ridotta propriocezione e la presenza di "red ragged fibres" sulle biopsie muscolari. La sindrome si associa alle mutazioni nei geni POLG1 o TWINKLE nel DNA mitocondriale. Sono state suggerite una trasmissione autosomica recessiva e dominante e anche l'insorgenza sporadica. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della neuropatia atassica sensitiva con disartria e oftalmoparesi dovuta a deplezione mitocondriale (gene POLG)

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Diagnosi molecolare della neuropatia sensitiva con atassia, disartria ed oftalmoparesi (SANDO) (gene POLG1)

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig.ra DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria - paraplegia spastica

ORPHA139578

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra neuropatia assonale autonoma e sensoriale e paraplegia spastica. Sono state descritte circa 9 famiglie e pochi casi sporadici. La malattia ha esordio tra il primo e il quinto anno di vita e si presenta con spasticità e perdita progressiva grave della temperatura del corpo e della percezione del dolore, associata ad acropatia ulcero-mutilante. Alcuni studi datati avevano suggerito una trasmissione autosomica dominante, ma

nella maggior parte delle famiglie pubblicate successivamente la trasmissione appare piuttosto autosomica recessiva. In una famiglia marocchina consanguinea è stato identificato un linkage con il cromosoma 5q15.31-14.1. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria - sordità legata all'X

ORPHA139583

MIM: 300614

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra neuropatia assonale autonoma e sensoriale e sordità. È stata descritta in una estesa famiglia cinese su 5 generazioni. La malattia esordiva nella seconda decade di vita (mediamente attorno ai 13 anni) e si presentava con ipoacusia lieve-grave da degenerazione del nervo acustico (neuropatia uditiva tipo 1), seguita dalla comparsa tardiva di neuropatia sensoriale periferica progressiva e diffusa. La trasmissione era recessiva legata all'X e il gene-malattia è stato mappato sul locus AUNX1 nel cromosoma Xq23-27.3. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria - sordità - ritardo globale

ORPHA139573

Questa sindrome è caratterizzata da neuropatia assonale autonoma e sensoriale, sordità neurosensoriale e ritardo globale e persistente dello sviluppo. È stata descritta in 4 pazienti appartenenti a una famiglia consanguinea libanese. La malattia esordisce nella prima infanzia e si presenta con un ritardo dello sviluppo, ipotonia e areflessia modesti. Altri segni incostanti sono la debolezza, i dismorfismi variabili, la perdita dell'equilibrio e l'atrofia ottica. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 1B

ORPHA139564

MIM: 608088

La neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria tipo 1B (HSAN1B) è caratterizzata dall'associazione tra la HSAN1B (HSAN1B) è caratterizzata dall'associazione tra la HSAN1B tipo 1, la tosse parossistica e il reflusso gastroesofageo (RGE). È stata descritta in 2 famiglie. La malattia ha esordio nell'età adulta e si manifesta con la perdita della sensibilità distale da neuropatia assonale, RGE e tosse scatenata dalle esalazioni nocive o dalla pressione sul canale uditivo esterno. La tosse può essere grave e può esitare in una sincope e nel distacco della retina. Altri segni sono lo schiarimento della gola, la voce roca, la sordità neurosensoriale. La trasmissione è autosomica dominante e, nelle 2 famiglie descritte, è stata osservata una concatenazione genica con il cromosoma 3p22-p24. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 1 - tosse - reflusso gastroesofageo

Vedere: Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 1B

Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 1

ORPHA36386

MIM: 162400

La neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria tipo 1 (HSAN1) è una malattia neurologica a evoluzione lenta caratterizzata da marcata perdita sensoriale soprattutto distale, disturbi del sistema autonomo, eredità autosomica dominante ed esordio in età giovanile o adulta. La prevalenza esatta non è nota, ma si ritiene che sia molto bassa. L'esordio della malattia varia tra la seconda e la quinta decade di vita. Il principale segno clinico dell'HSAN1 è la riduzione della sensibilità, in particolare intorno alle parti distali degli arti superiori e inferiori. Caratteristiche cliniche sono la debolezza muscolare distale variabile e le ulcere cutanee croniche. Sono stati osservati costantemente segni a carico del sistema autonomo (di solito disturbi della sudorazione). Costituiscono complicazioni gravi e comuni le fratture spontanee, l'osteomielite, la necrosi e l'artropatia neuropatica, che può richiedere addirittura il ricorso all'amputazione. Alcuni pazienti soffrono di attacchi di panico gravi. L'HSAN1 è una malattia geneticamente eterogenea e finora sono stati identificati tre loci e mutazioni in due geni (SPTLC1 e RAB7). La diagnosi si basa sull'osservazione clinica ed è supportata dalla storia familiare. Gli studi sulla conduzione nervosa confermano la neuropatia motoria e sensoriale che interessa soprattutto gli arti inferiori. Le indagini radiologiche, compreso l'imaging con la risonanza magnetica, sono utili nei casi in cui si sospettino complicazioni come le infezioni o le necrosi ossee. La diagnosi definitiva si basa sull'individuazione delle mutazioni attraverso il sequenziamento diretto dei geni SPTLC1 e RAB7. La valutazione clinica corretta e la conferma genetica della diagnosi sono importanti per la consulenza e la definizione della prognosi genetica. La diagnosi differenziale si pone con le altre neuropatie ereditarie autonome e sensoriali (HSAN), in particolare la HSAN2, la sindrome del piede diabetico, la neuropatia alcolica, le neuropatie causate da altri/e farmaci/neurotossine, la neuropatia immunomediata, l'amiloidosi, le malattie del midollo spinale, la tabe dorsale, la neuropatia da lebbra, o i tumori cutanei ulcerati come il melanoma amelanotico. La presa in carico dell'HSAN1 segue le linee guida usate per la cura del "piede diabetico" (rimozione della pressione sull'ulcera ed estirpazione dell'infezione, seguita dall'uso di specifiche calzature protettive) a partire dalla consulenza accurata e precoce per la ricerca dei fattori di rischio per le ulcere ai piedi. La malattia ha un'evoluzione lenta e non modifica le aspettative di vita, ma spesso causa disabilità gravi dopo un lungo decorso della malattia. *Autore: Dott. M. Auer-Grumbach (marzo 2008)". Tratto da Hereditary sensory neuropathy type I. Orphanet J Rare Dis.2008; 3:7.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 2

ORPHA970

MIM: 201300

La neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria tipo 2 (HSAN2) è una malattia ereditaria caratterizzata dalla perdita sensoriale generalizzata e profonda che interessa le fibre nervose piccole e grandi e da ipotonia accentuata. La prevalenza esatta non è nota, ma si stima che sia molto bassa (meno di 50 casi noti). La HSAN2 si presenta nella prima infanzia e non è progressiva. Non esiste predisposizione per un particolare sesso o una particolare etnia e la consanguineità non appare aumentata. I sintomi iniziali (dalla nascita fino ai 3 anni) comprendono gravi problemi di deglutizione e alimentari, apnee frequenti, automutilazione e ritardo dello sviluppo. È comune il reflusso gastroesofageo. La disfunzione sensoriale si manifesta con insensibilità al dolore, diminuzione grave della percezione del calore e diminuzione dei riflessi tendinei profondi (senza atrofia muscolare o debolezza muscolare). Può essere presente una diminuzione del senso dell'orien-

tamento, del gusto e dei riflessi corneali e faringei. La percezione della vibrazione è normale. Sono presenti alterazioni trofiche delle estremità superiori e inferiori. La HSAN2 si associa a lesioni comuni ricorrenti non riconosciute come tali e fratture alle mani, ai piedi, agli arti e articolazioni di Charcot. La perdita dell'udito è segnalata in circa il 30% dei pazienti e l'ipotensione posturale in circa il 25% dei casi. Le pupille presentano una risposta esagerata agli agenti parasimpaticomici; la lacrimazione è spesso ritardata. Occasionalmente sono presenti iperidrosi e chiazze di anidrosi. Caratteristiche della HSAN2 sono l'assenza della distensione degli assoni (dopo somministrazione di istamina intradermica) e delle papille fungiformi sulla lingua. Il locus della HSAN2 è localizzato sul cromosoma 12p13.33. La penetranza è completa con espressione variabile. La HSAN2 è sporadica o viene trasmessa come carattere autosomico recessivo. La diagnosi è supportata dall'esame neurofisiologico, dall'elettromiogramma e dagli studi elettroencefalografici. La diagnosi differenziale si pone con altre neuropatie autonome e sensoriali ereditarie. La presa in carico è sintomatica e preventiva. Se l'alimentazione è compromessa dai problemi alimentari e se è presente un reflusso gastroesofageo, si raccomanda la funduplicazione associata a gastrostomia. Sono necessari programmi educativi per i genitori e i pazienti per imparare a evitare le lesioni e a riconoscere i segni dei traumi inapparenti. *Autori: Dott. F.B. Axelrod e Dott. G. Gold-von Simson (novembre 2007)". Tratto da Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:39.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 3

Vedere: Disautonomia familiare

Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 5

ORPHA64752

MIM: 608654

La neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria tipo 5 (HSAN5) è caratterizzata dalla perdita della percezione del dolore e da un difetto della sensibilità alla temperatura, in assenza di altre anomalie neurologiche significative. La prevalenza non è nota. Sono stati pubblicati solo pochi casi, mentre la malattia è stata descritta in un'ampia famiglia consanguinea del nord della Svezia di più generazioni. Altri segni clinici comprendevano le ulcere, l'automutilazione e difetti articolari. L'intelligenza era normale. La sindrome era trasmessa come carattere autosomico recessivo e, in alcune persone affette della famiglia svedese, sono state individuate mutazioni del gene NGF (1p13.1). Inoltre sono state identificate le mutazioni del gene NTRK1 (1q21-q22) in un paziente affetto da HSAN5 che presentava anche una leggera anidrosi. Le mutazioni del gene NTRK1 causano anche la forma più grave della HSAN, la HSAN4 (insensibilità congenita al dolore associata ad anidrosi). *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2009)".

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 4

ORPHA642

MIM: 256800

La neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 4 (HSAN4) è una malattia ereditaria caratterizzata da anidrosi, insensibilità al dolore, comportamento automutilante ed episodi febbrili. Sono state pubblicate diverse centinaia di

casi. La malattia esordisce nella prima infanzia. Nel 50% dei pazienti è stata osservata consanguineità. I primi segni della malattia sono le febbri episodiche, l'iperipressia estrema, le convulsioni febbrili ricorrenti (secondarie all'anidrosi) e l'automutilazione. Il segno cardinale della HSN4 è l'assenza o la significativa diminuzione della sudorazione sul torace e sulle estremità degli arti superiori (100% dei casi); le altre aree del corpo possono essere coinvolte in maniera variabile. La cute diviene spessa e callosa, con lichenizzazione del palmo delle mani, aree di ipotricosi sul cuoio capelluto e unghie distrofiche. È assente la sensibilità al dolore e al calore. Con il passare del tempo, l'insensibilità sensoriale diventa più profonda e provoca l'automutilazione, l'autoamputazione e le cicatrizzazioni corneali. I pazienti hanno significativi problemi nella guarigione delle lesioni ectodermiche, le fratture guariscono lentamente e le grosse articolazioni sono soggette a traumi ripetuti che spesso esitano in osteomielite e nelle articolazioni di Charcot. Nei primi anni sono frequenti l'ipotonia e il ritardo dello sviluppo, che si normalizzano con l'età. Può essere presente ipotensione posturale, associata a tachicardia compensatoria, ma non ipertensione episodica. Meno del 10% dei pazienti presenta una diminuzione dei riflessi tendinei profondi. La percezione delle vibrazioni è normale o leggermente diminuita. Può essere presente scoliosi (20% dei casi). Sono comuni l'irritabilità, l'iperattività e la tendenza ad arrabbiarsi. Le capacità verbali sono di solito normali, anche se possono essere presenti gravi problemi di apprendimento. La valutazione morfologica delle biopsie cutanee nei pazienti affetti da HSN4 rivela un deficit a livello delle fibre C e A-delta nell'epidermide e l'assenza o l'ipoplasia delle ghiandole sudoripare dell'epidermide che sono prive d'innervazione. La malattia è trasmessa come carattere autosomico recessivo. Il gene HSN4, NTRK1 (TRKA) è localizzato sul cromosoma 1q21-22. La diagnosi richiede tre principali criteri clinici: l'anidrosi, la diminuzione della percezione del dolore e il deficit cognitivo, e viene confermata attraverso test farmacologici e con accertamenti neurologici. La presa in carico è sintomatica e comprende il controllo dell'ipertermia, la prevenzione dell'automutilazione e il trattamento dei problemi ortopedici, che potenzialmente possono causare gravi deformità invalidanti. È necessario assistere le famiglie, per fare fronte ai problemi comportamentali e a quelli educativi. La prognosi per le funzioni indipendenti dipende dal livello di espressione della malattia e dalla capacità di controllo dei problemi clinici secondari. *Autori: Dott. F.B. Axelrod e Dott. G. Gold-Von Simson (novembre 2007)*. Tratto da Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:39.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neuropatia con assoni giganti

ORPHA643

MIM: 256850

La neuropatia con assoni giganti (GAN) è una malattia degenerativa caratterizzata da neuropatia progressiva sensitivo-motoria dei nervi periferici e del sistema nervoso centrale. Sono state descritte una ventina di famiglie, ma probabilmente la frequenza della malattia è sottostimata, soprattutto nelle popolazioni con un alto tasso di consanguineità. Di solito, i pazienti presentano nella prima infanzia perdita delle capacità intellettive, epilessia e segni cerebellari e piramidali. La risonanza magnetica (RMN) mostra alterazioni del cervelletto e della sostanza bianca del cervello. Spesso i capelli sono crespi (e anche rossi) e le ciglia contorte. La trasmissione è autosomica recessiva. Il gene-malattia, GAN, localizzato sul cromosoma 16q24.1, codifica per la gigaxonina (membro della superfamiglia delle BTB/Kelch), una proteina ubiquitaria del citoscheletro. Sono state descritte più di 25 mutazioni nel gene-malattia. La diagnosi può essere effettuata con l'analisi di linkage del locus che mappa in 16q24.1. Può essere necessario un esame istologico sulla biopsia di un nervo periferico, per rilevare la perdita assonale e la pre-

senza di assoni giganti (diametro largo), colmi di densi fasci di neurofilamenti. In altri tessuti si riscontra una disorganizzazione delle altre proteine che codificano per i filamenti intermedi (ad esempio la cheratina, che spiega il tipico aspetto crespo dei capelli). La presenza di un numero significativo di assoni giganti è un'anomalia morfologica presente anche in altre quattro neuropatie ereditarie: due forme della malattia di Charcot-Marie-Tooth a trasmissione autosomica dominante: una di tipo CMT2E (mutazione nel gene NF-L), l'altra non associata ad alcuna mutazione di CMT nota; due forme della malattia di Charcot-Marie-Tooth a trasmissione autosomica recessiva: una di tipo CMT4C (mutazione nel gene KIAA1985), l'altra di tipo CMT2. Nella forma CMT2-simile, è mutato il gene che codifica per la gigaxonina, ma il fenotipo ha un'evoluzione lentamente progressiva ed è meno grave, rispetto a quello della neuropatia con assoni giganti. Questa variabilità clinica, tra la CMT2-simile e la GAN, può essere correlata alla localizzazione delle mutazioni, dentro o fuori i domini conservati BTB e Kelch. La consulenza genetica è indicata per i genitori dei pazienti. La diagnosi prenatale è possibile per le famiglie nelle quali la mutazione è già nota. Non è disponibile una terapia. La prognosi è infausta. Infatti, i pazienti sono rapidamente costretti al letto e muoiono, di solito, durante l'adolescenza. *Autori: Prof. M. Tazir e Prof. J.M. Vallat (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neuropatia con deficit uditivo

ORPHA139512

MIM: 603324

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra sordità neurosensoriale e neuropatia periferica. È stata descritta in persone appartenenti a una famiglia spagnola di quattro generazioni. Il deficit uditivo era lieve e spesso asimmetrico. La neuropatia era demielinizante, con un interessamento soprattutto sensoriale, sebbene la gravità fosse variabile, oscillando dai quadri clinici asintomatici all'ulcera cutanea con osteomielite che ha richiesto l'amputazione. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico dominante ed è dovuta alle mutazioni del gene GJB3 (1p34). *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neuropatia del pudendo

Vedere: Nevralgia del nervo pudendo

Neuropatia ereditaria con paralisi da pressione

ORPHA640

MIM: 162500

La neuropatia ereditaria con paralisi da pressione (HNPP) è una neuropatia sensitivo-motoria, focale e ricorrente, a trasmissione autosomica dominante. Raramente i primi sintomi compaiono prima dei 20 anni. La malattia è caratterizzata da episodi di paralisi e di parestesia in un territorio ben definito di un tronco nervoso. Il più delle volte questi episodi, spesso secondari a un trauma minimo o a una prolungata compressione della regione, regrediscono, ma le recidive sono frequenti e possono interessare lo stesso territorio o uno diverso. Alcune paralisi possono essere permanenti. Sul piano elettrofisiologico, questa patologia si caratterizza per un aumento delle latenze distali motorie, superiori a 3,8 millisecondi all'altezza delle zone di compressione, ossia del tunnel carpale. La biopsia del nervo mostra caratteristici ispessimenti della mielina a forma di salsiccia (tomacula). Nell'80% dei casi, la mutazione genetica è una delezione di 1,5 megabasi nella regione 17p11.2, che contiene il gene PMP-22; questa regione è la

stessa che viene duplicata nei casi di malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 1A. La dimostrazione della delezione permette di confermare la diagnosi. In rari casi di HNPP è stato possibile evidenziare una mutazione puntiforme del gene PMP-22. La terapia è sintomatica e preventiva, ovvero mira alla prevenzione delle compressioni dei nervi. *Autore: Dott. B. Gilbert (maggio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della neuropatia tomaculare (gene PMP22)

CNR, MANGONE (CS)
Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi molecolare della neuropatia ereditaria con paralisi da pressione (gene PMP-22)

Università degli Studi di Padova, PADOVA
Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Diagnosi molecolare della neuropatia ereditaria con paralisi da pressione (gene PMP-22)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della neuropatia ereditaria con paralisi da pressione (gene PMP-22)

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE
Pr. DAMANTE Giuseppe, Dr. LONIGRO Renata

Diagnosi molecolare della neuropatia ereditaria con paralisi da pressione (gene PMP-22)

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, GENOVA
Dr. BELLONE Emilia, Pr. MANDICH Paola

Diagnosi molecolare della neuropatia tomaculare (gene PMP-22)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolare della neuropatia tomaculare (gene PMP-22)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare della neuropatia ereditaria con paralisi da pressione (gene PMP-22, metodo MLPA)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

ACMT-RETE - Associazione di Volontariato per la Malattia di Charcot-Marie-Tooth
SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Neuropatia ereditaria di Charcot-Marie-Tooth

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth

Neuropatia ereditaria sensitivo-motoria, tipo 4 (HMSN 4)

Vedere: Malattia di Refsum

Neuropatia ipomielinizzante congenita, autosomica recessiva

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4E

Neuropatia motoria multifocale con blocco di conduzione

ORPHA641

La neuropatia motoria multifocale con blocco di conduzione (NMMBC) è una malattia disimmune, caratterizzata da deficit motorio puro, asimmetrico e multifocale, che colpisce primariamente e maggiormente gli arti superiori e ha un'evoluzio-

zione cronica. La prevalenza è stimata in 1-2/100.000, ma è probabilmente sottostimata. Nell'80% dei casi la malattia esordisce tra i 20 e i 50 anni, con una netta prevalenza nel sesso maschile (rapporto maschi/femmine = 2,6:1). Si manifesta di solito agli arti superiori. L'evoluzione è imprevedibile, in quanto la malattia può colpire uno o due nervi motori, oppure altri nervi motori degli arti superiori controlaterali e, potenzialmente, anche degli arti inferiori. Il deficit motorio è sempre asimmetrico e ha una distribuzione pluritroncolare. Si accompagna a crampi e fascicolazioni e, nei casi terminali, ad amiotrofia. Di solito nelle regioni colpite i riflessi osteo-tendinei sono ridotti o assenti. Non è presente deficit sensoriale, anche se alcuni pazienti possono presentare parestesie e, eccezionalmente, disturbi dei nervi cranici (ad esempio il XII). Nel 30-40% dei casi sono presenti anticorpi sierici di classe IgM, a titoli significativi, diretti contro il ganglioside GM1 e, meno spesso, contro i gangliosidi asialo-GM1, GM2 e GD1a. Anche se il loro ruolo nella fisiopatologia della NMMBC non è ancora chiaro, la loro presenza, insieme alla risposta positiva alla somministrazione intravenosa di immunoglobuline umane (IVIg), suggerisce un meccanismo disimmune alla base della neuropatia. La diagnosi si fonda sul riscontro di blocchi di conduzione (BC) attraverso un esame elettrofisiologico e, occasionalmente, sulla presenza di anticorpi sierici diretti contro il ganglioside GM1. I BC parziali multifocali, presenti sui soli nervi motori, si associano a un rallentamento focale della velocità di conduzione motoria e a segni di denervazione, che possono essere evidenziati con l'elettromiografia. I potenziali sensitivi sono normali. La NMMBC deve essere differenziata dalle altre malattie motorie che colpiscono i nervi periferici, in particolare la sclerosi laterale amiotrofica. Quando gli esami clinici, elettrofisiologici e immunologici non permettono di stabilire una diagnosi definitiva, può essere tentata una terapia, che prevede la perfusione di 2g/kg di IVIg. Di solito la neuropatia motoria multifocale con blocco di conduzione non risponde ai trattamenti a base di corticoidi e alla plasmaferesi, che possono addirittura aggravare le condizioni del paziente. Al contrario, la terapia basata sulle IVIg (2g/kg perfuse per 2-5 giorni) è molto efficace e, nel 70% dei casi, produce un miglioramento rapido e consistente, il cui effetto è tuttavia transitorio. Per questo è necessario ripetere le perfusioni. Due studi retrospettivi hanno evidenziato un deterioramento motorio progressivo nelle regioni colpite, associato alla perdita assonale, rilevata dagli esami elettrofisiologici, mentre un altro studio, nel quale erano stati impiegati livelli di IVIg significativamente più elevati ha documentato l'inefficacia della terapia nel lungo periodo. Quando la somministrazione di IVIg non è efficace e la malattia progredisce, può essere tentata un'altra terapia immunomodulatrice. I potenziali candidati sono la ciclofosfamide, la ciclosporina, l'azatioprina, l'interferone beta-1a e il rituximab, la cui efficacia, però, non è stata dimostrata dalle sperimentazioni randomizzate controllate. La tossicità della ciclofosfamide rende questa opzione la meno consigliabile. Il deficit funzionale correlato alla malattia è variabile, ma può provocare un disagio, da modesto a grave, nelle attività quotidiane e persino nella deambulazione, nel caso in cui siano coinvolti gli arti inferiori. *Autore: Dott. J.M. Léger (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neuropatia motoria distale ereditaria, tipo 5B

Vedere: Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 17

Neuropatia motoria e sensitiva ereditaria associata a sordità, ritardo mentale e assenza di fibre mielinizzate sensitive di grandi dimensioni

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth - sordità - ritardo mentale

Neuropatia motoria periferica - disautonomia

ORPHA2400

MIM: 252320

Questa sindrome è caratterizzata da debolezza muscolare distale a evoluzione lenta, amiotrofia a esordio infantile, disfunzione del sistema autonomo con sudorazione profusa, cianosi distale associata a sensibilità al freddo, ipotensione ortostatica e acalasia esofagea. È stata descritta in 2 sorelle. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neuropatia ottica ereditaria di Leber

ORPHA104

MIM: 165200

La neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) consiste in una disfunzione del nervo ottico dovuta a mutazioni nel DNA mitocondriale (mtDNA). L'eredità è non-mendeliana o materna, sono tuttavia numerosi i casi sporadici e isolati di LHON. La prevalenza è stimata in 1/50.000. La LHON si presenta spesso in soggetti giovani adulti, con un'età media d'esordio tra 18 e 35 anni. La perdita della vista inizia di solito in un occhio e può essere improvvisa, portando a un'acuità inferiore a 20/400 in meno di una settimana, oppure può essere progressiva, nell'arco di 2-3 mesi. L'altro occhio può essere colpito successivamente. L'esame del fondo dell'occhio rivela spesso pseudoedema del disco e iperemia, dilatazione arteriolare, tortuosità dei vasi e telangiectasie peripapillari. Anche se la perdita della vista è di solito l'unico sintomo, sono state riportate associazioni della LHON con anomalie cardiache, neurologiche o scheletriche. L'atrofia ottica sembra essere legata alla disfunzione della catena respiratoria causata da mutazioni nel mtDNA. Nella LHON sono state osservate oltre 18 mutazioni nel mtDNA e almeno quattro corrispondono a "mutazioni primarie", in quanto sono sufficienti a causare la malattia. Le principali mutazioni primarie del DNA mitocondriale coinvolgono i geni che codificano per diverse subunità dei complessi I e III della catena respiratoria mitocondriale. Altre mutazioni, conosciute come "mutazioni secondarie", sono di solito associate alle mutazioni primarie e possono modificare l'evoluzione e l'espressione clinica di LHON. Possono essere coinvolti nella patogenesi anche fattori epigenetici o tossici. Attualmente non esiste alcun trattamento efficace per la LHON. *Autore: Dott. C. Orssaud (marzo 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'atrofia ottica di Leber

CNR, MANGONE (CS)

Dr. CITTADELLA Rita

Diagnosi molecolare della neuropatia ottica ereditaria di Leber

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Diagnosi molecolare della neuropatia ottica ereditaria di Leber (gene LHON)

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Pr. CARDUCCI Carla

Diagnosi biochimica dei difetti della catena respiratoria e della sintesi dell'ATP mitocondriale

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Pr. BERTINI Enrico

Diagnosi molecolare della neuropatia ottica di Leber

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede Bicocca, MILANO

Dr. GARAVAGLIA Barbara, Dr. ZEVIANI Massimo

Diagnosi molecolare dell'atrofia ottica di Leber

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA

Pr. ARBUSTINI Eloisa

Diagnosi molecolare dell'atrofia ottica di Leber

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare delle malattie mitocondriali

Università degli Studi di Pisa, PISA

Pr. SICILIANO Gabriele

Diagnosi molecolare della neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig.ra DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Diagnosi molecolare dell'atrofia ottica di Leber

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA

Dr. CEREDA Cristina, Dr. DAVIN Annalisa

Diagnosi molecolare dell'atrofia ottica di Leber (geni MT-ND1, MT-ND4, MT-ND5, MT-ND6)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

KÓROS - Associazione per Promuovere la Ricerca e la Prevenzione delle Malattie Oculari Infantili - ONLUS

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali

Neuropatia radicolare sensitiva, autosomica recessiva

Vedere: Neuropatia autonoma e sensoriale ereditaria, tipo 2

Neuropatia sensitivo-motoria a esordio facciale

ORPHA85162

La neuropatia sensitivo-motoria a esordio facciale è caratterizzata inizialmente da una parestesia e un intorpidimento dell'area innervata dal trigemino, che in seguito si allarga fino a coinvolgere il cuoio capelluto, il collo, la parte superiore del tronco e gli arti superiori. L'esordio dei segni motori si manifesta più tardi con crampi, fascicolazioni, disfagia, disartria, debolezza muscolare e atrofia. Questa sindrome è stata descritta in 4 maschi e si presenta come una malattia neurodegenerativa a evoluzione lenta. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neuropatia sensitivo-motoria ereditaria, tipo 5

ORPHA64751

MIM: 600361

Associazioni

AICMT - Associazione Italiana Malattia di Charcot-Marie-Tooth

Neuropatia sensitivo-motoria ereditaria, tipo Lom

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4D

Neuropatia sensitivo-motoria ereditaria, tipo Russe

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 4G

Neuropatia tomaculare

Vedere: Neuropatia ereditaria con paralisi da pressione

Neuropatia viscerale - anomalie encefaliche - dismorfismi facciali - ritardo dello sviluppo

ORPHA73246

Questa sindrome è caratterizzata da dismorfismi facciali, discinesia viscerale neuropatica, megacisti neurogena, calcificazioni intracerebrali e ritardo dello sviluppo. È stata descritta in 2 fratelli (un maschio e una femmina), nati da genitori consanguinei. La sorella presentava anche microcefalia e rene policistico. Il fratello aveva un disturbo viscerale neuropatico importante, che era esitato in una sindrome pseudo-ostruttiva intestinale cronica (CIPO). *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neuropatie da deficit di aminoacilasi 1

ORPHA137754

MIM: 609924

Il deficit di aminoacilasi 1 (ACY1D) è un errore congenito del metabolismo contraddistinto da una caratteristica escrezione degli N-acetil aminoacidi urinari e da sintomi neurologici. La prevalenza è sconosciuta, ma al momento sono stati descritti meno di 20 casi. La maggior parte delle persone fino ad oggi identificate sono bambini individuati attraverso i test di screening per gli errori congeniti del metabolismo, in base al ritardo dello sviluppo psicomotorio e alla presenza di epilessia. È presente una consistente variabilità fenotipica tra i pazienti con ACY1D. L'ACY1D è trasmesso come carattere autosomico recessivo ed è causato da mutazioni bialleliche nel gene ACY1 (3p21.2). ACY1 catalizza la formazione degli aminoacidi liberi dai precursori N-acetilati. L'enzima è molto espresso nel cervello umano ed è un potenziale modificatore della gravità o dei sintomi di diverse patologie neurologiche. La diagnosi viene posta attraverso la gascromatografia-spettrometria di massa (GC-SM) degli acidi organici urinari, che rivela un aumento dei livelli degli aminoacidi N-acetilati, compresa la metionina, la glutamina, l'alanina, la leucina, la glicina, la valina e i derivati dell'isoleucina, oppure con la risonanza magnetica spettroscopica delle urine. La diagnosi può essere confermata dall'identificazione di mutazioni nel gene ACY1 e dall'evidenza di una riduzione dei livelli dell'enzima ACY1 nei linfocisti trasformati con il virus di Epstein-Barr (EBV) o nei fibroblasti. Il trattamento è solo sintomatico. Dato il piccolo numero dei pazienti affetti da ACY1D noti e data la giovane età dei casi descritti, la storia clinica della malattia non può essere completamente predetta e la prognosi non è nota. Sarà necessaria la caratterizzazione di altri pazienti e il follow-up a lungo termine. *Autore: Dott. J.O. Sass (agosto 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Neutropenia ciclica

ORPHA2686

MIM: 162800

La neutropenia ciclica è caratterizzata da una fluttuazione regolare (ciclo da 21 a 28 giorni) dei neutrofili associata a flut-

tuazioni meno importanti, ma tuttavia presenti, di altre linee sanguigne. Si tratta di una malattia molto rara, la sua prevalenza è stimata a 2/1.000.000. Quando si verifica il nadir dei polinucleari, i pazienti presentano una marcata suscettibilità alle infezioni, alle afte orali e ai dolori addominali. I fattori di crescita ematopoietici, in particolare G-CSF, sono molto efficaci quando si verifica il nadir dei polinucleari e non modificano il carattere ciclico dell'ematopoiesi. Non è nota una suscettibilità alla trasformazione maligna. Sono stati sviluppati modelli matematici per questo fenomeno. Esiste un modello canino. La trasmissione genetica è autosomica dominante ed è significativo che la mutazione responsabile di questa anomalia sia situata sul gene dell'elastasi, a sua volta implicato in alcune sindromi di Kostmann. *Autore: Dott. J. Donadieu (maggio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della neutropenia ciclica
Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Pr. GALANELLO Renzo

Diagnosi molecolare della neutropenia ciclica (gene ELA2)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele,
Dr. SAVOLDI Gianfranco

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Neutropenia congenita grave

ORPHA42738

La neutropenia congenita grave è un'immunodeficienza, caratterizzata da livelli bassi di granulociti (<200/mm³), in assenza di un concomitante deficit dei linfociti. La prevalenza nella popolazione generale è stimata in 1-1,7/333.300. L'incidenza annuale è circa 1/250.000 nati. La neutropenia causa ripetute infezioni batteriche o micotiche in diverse sedi, in particolare sulla cute e sulle mucose (ORL) e nei polmoni. Dopo l'età di 2 anni sono quasi sempre presenti segni stomatologici, caratterizzati da gengivite erosiva, emorragie e dolore, associati a papule sulla lingua e sulle membrane mucose. Le infezioni possono essere gravi o addirittura letali. Circa il 15% dei pazienti presenta un'evoluzione verso la leucemia acuta o una sindrome mielodisplastica. Sono state identificate mutazioni in quattro geni correlati con la neutropenia congenita grave: tra essi, il gene dell'elastasi dei neutrofili (ELA2), il gene GF11, il gene HAX1 e i geni di attivazione della malattia di Wiskott Aldrich (WASP). Queste quattro forme sono trasmesse con modalità diverse: le forme correlate ai geni ELA2 e GF11 si trasmettono con modalità autosomica dominante; quella correlata a HAX1 con modalità autosomica recessiva, quella correlata a WASP con modalità recessiva legata all'X. La combinazione di queste mutazioni provoca un difetto nella produzione dei neutrofili. Il segno che definisce la malattia è di tipo citologico e riguarda una marcata neutropenia associata a monocitosi. Il mielogramma mostra un blocco isolato della linea granulocitaria allo stadio promielocitico, associato a eosinofilia e monocitosi. In presenza di questo quadro è necessario effettuare una valutazione biologica completa, per escludere le diagnosi differenziali, in particolare i difetti immunitari linfocitari e la neutropenia autoimmune. È fondamentale la consulenza genetica e deve essere presa in considerazione l'anamnesi familiare e la mutazione associata alla malattia. È possibile la diagnosi prenatale se il genotipo è noto. Tutti gli episodi febbrili o le infezioni devono essere presi in carico in ambito ospedaliero e trattati attivamente. Le infezioni possono essere prevenute mediante una profilassi antibiotica. Se essa non risulta efficace, la neutropenia e la suscettibilità alle infezioni possono essere corrette con i fattori di crescita ematopoietici (in particolare, G-CSF), che possono essere somministrati in presenza di infezioni o in maniera costante. La dose di G-CSF utile varia in modo significativo. L'uso continuato di dosi elevate di G-CSF (oltre 20 µg/kg/die) favorisce nel lungo periodo la comparsa della leucemia. Pertanto, quando sono necessarie dosi elevate

continuative, può essere preso in considerazione il trapianto del midollo osseo. La prognosi è strettamente legata alla qualità e alla tempestività del trattamento delle infezioni gravi, ma anche alla possibilità di effettuare un trapianto del midollo osseo, in particolare in caso di trasformazione maligna. *Autore: Dott. J. Donadieu (luglio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della neutropenia congenita (geni ELA2, CGSF-R)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Neutropenia congenita grave legata all'X

ORPHA86788

MIM: 300299

Si tratta di una sindrome da immunodeficienza caratterizzata da infezioni batteriche ricorrenti gravi, marcata neutropenia congenita e monocitopenia. È stata descritta in 5 maschi su 3 generazioni di una famiglia. È trasmessa come carattere recessivo legato all'X ed è dovuta alle mutazioni del gene WAS che codifica per la proteina WASP. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2007)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Neutropenia - monocitopenia - sordità

ORPHA2690

Questa sindrome è caratterizzata da neutropenia con ipoplasia della serie mieloide, monocitopenia e sordità congenita. È stata descritta in 3 fratriche affette da infezioni batteriche ricorrenti. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2007)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Nevi atipici

ORPHA625

MIM: 155600

I nevi atipici (NA) sono nevi giunzionali attivati, di solito acquisiti. Sono abbastanza comuni con esordio verso la pubertà e restano dinamici anche nella vita adulta. Raramente evolvono in melanoma e sono considerati essenzialmente dei marcatori di rischio aumentato per lo sviluppo del melanoma, e non lesioni obbligatoriamente premonitrici di un tumore. Lo sviluppo del nevo atipico dipende dall'interazione tra fattori genetici e ambientali. Non si conoscono segni clinici affidabili in grado di offrire la diagnosi differenziale certa, tra il nevo atipico e il nevo melanocitico benigno. Un nevo atipico, possiede una componente maculare o maculo-papulare che mostra almeno tre dei seguenti criteri: margini irregolari poco definiti; forma asimmetrica; pigmentazione irregolare; alone periferico rosso di dimensione superiore ai 5 mm. Per quanto riguarda la sindrome familiare dei nevi-melanomi atipici multipli (FAMMM) i criteri diagnostici sono: la ricorrenza del melanoma in uno o più consanguinei di primo grado; la presenza di oltre 50 nevi e la presenza di uno o più nevi con caratteristiche istologiche atipiche. A tutt'oggi, non è disponibile nessuna terapia per prevenire lo sviluppo dei NA. Le persone che presentano NA dovrebbero essere esaminate regolarmente ed educate ad evitare l'esposizione prolungata al sole. Il protocollo da seguire nella presa in carico dipende dal rischio di melanoma (ad esempio nel caso di familiarità per melanoma e NA il rischio è maggiore). *Autore: Dott. I. Palamaras (aprile 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Nevi displastici

Vedere: Nevi atipici

Nevo gigante

ORPHA626

MIM: 137550

Il nevo gigante è una displasia rara. Interessa soprattutto il sesso femminile e si localizza di solito nella regione medio-dorsale con disposizione spesso simmetrica. Si osservano una o più macchie grandi a superficie piana o papulo-nodulare, talvolta verrucosa, di colore scuro con macchie nere, ricoperte da una notevole quantità di peli. Il nevo gigante spesso si associa ad alterazioni delle mucose e/o a melanosi neuromeningea (melanoma neurocutaneo). Nella maggior parte dei casi è stabile e benigno, ma il rischio di trasformazione maligna rende necessario il monitoraggio regolare. Talvolta è consigliata l'ablazione della lesione. *Autore: Dott. C. Blanchet-Bardon (marzo 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Nevo sebaceo di Jadassohn

Vedere: Sindrome del nevo sebaceo lineare

Neuralgia del nervo pudendo

ORPHA60039

La neuralgia del nervo pudendo è caratterizzata da un dolore perineale neurogeno cronico, secondario alla compressione del nervo pudendo nel canale pudendale (o di Alcock). Anche se non sono state eseguite indagini epidemiologiche, la neuralgia del pudendo non sembra essere una malattia rara. Colpisce il 4% dei pazienti con dolori che si sottopongono a una visita e interessa 7 donne ogni 3 uomini. Il quadro clinico è caratterizzato da dolori perineali mono- o bilaterali, che possono estendersi in modo variabile al perineo anteriore o posteriore. I dolori peggiorano quando si è seduti e migliorano con la stazione eretta. I sintomi scompaiono quando il paziente si pone in posizione supina e i dolori non compaiono durante la notte. Il decorso della malattia è cronico e gli analgesici tradizionali non sono in grado di attenuare i dolori. In molti casi, le cause della neuralgia del pudendo non sono note, anche se la malattia si associa spesso a traumi, interventi chirurgici e attività sportive (in particolare, l'uso della bicicletta). Gli studi di imaging forniscono risultati normali, ma i test elettrofisiologici mostrano un prolungamento della latenza del nervo pudendo. È fortemente indicativa ai fini diagnostici la risposta positiva del blocco del nervo pudendo con un'iniezione nel canale pudendo. Il blocco del nervo si dimostra efficace in un terzo-due terzi dei casi, ma i risultati sono a breve termine. I trattamenti farmacologici sono analoghi a quelli utilizzati per il trattamento dei dolori neurogeni secondari ad altre cause e gli antidepressivi e i farmaci antiepilettici possono essere utili. Un recente studio randomizzato ha concluso che la decompressione chirurgica del nervo pudendo è il trattamento conservativo più efficace, dato che nel 71% dei pazienti si è avuto un miglioramento dei dolori a distanza di 12 mesi dall'intervento. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

NF1

Vedere: Neurofibromatosi, tipo 1

NHPP

Vedere: Neuropatia ereditaria con paralisi da pressione

Nistagmo idiopatico congenito

ORPHA651

MIM: 164100

Il nistagmo idiopatico congenito consiste nella presenza di oscillazioni oculari coniugate, spontanee e involontarie, che compaiono alla nascita o durante i primi tre mesi di vita. Questo nistagmo persiste per tutta la vita. La frequenza è stimata in 1/1.500 nascite. Le oscillazioni oculari sono spesso simmetriche e di solito orizzontali nel 95% dei pazienti. Possono persistere anche dopo la chiusura degli occhi, anche se tendono a diminuire durante l'attività non visiva. Il nistagmo può essere classificato in diverse categorie (pendolare, orizzontale unidirezionale, bidirezionale), a seconda delle caratteristiche delle oscillazioni, compresa l'ampiezza, la frequenza, la velocità moderata, la direzione e il periodo di foveazione. Si pensa che questa malattia sia dovuta a un'anomalia primitiva nel controllo oculomotorio. Sono state descritte modalità di trasmissione autosomica dominante e recessiva, dominante e recessiva legata all'X. Il gene che mappa sul cromosoma 6p12 (NYS2) si associa a una forma a eredità autosomica dominante. I geni che mappano sul cromosoma Xp11.4-p11.3 (NYS1) e Xq26-q27 si associano alle forme congenite legate all'X. Esiste probabilmente almeno un altro quarto gene correlato al nistagmo idiopatico congenito. Sono necessari l'esame oftalmologico completo e lo studio elettrofisiologico per escludere qualsiasi anomalia oculare che causi un difetto visivo bilaterale o una disfunzione retinica. Il trattamento del nistagmo idiopatico congenito mira a migliorare la vista attraverso la correzione dei difetti di rifrazione, l'uso di farmaci e la chirurgia dei muscoli oculari. *Autore: Dott. C. Orssaud (ottobre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Nistagmo motorio congenito

Vedere: Nistagmo idiopatico congenito

Nocardiosi

ORPHA31204

La nocardiosi è un'infezione batterica acuta, subacuta o cronica, locale (cute, polmone, cervello) o disseminata (intero organismo). L'incidenza annuale negli Stati Uniti è stimata in circa 1/250.000 abitanti, anche se potrebbe essere sottostimata. L'esatta incidenza in Europa non è nota. I maschi sono maggiormente colpiti rispetto alle femmine (rapporto maschi/femmine = 3:1). La malattia può esordire a tutte le età, ma è più comune negli adulti di mezza età. I segni clinici dipendono dal sito dell'infezione. La maggior parte dei pazienti presenta una malattia polmonare. Sono comuni l'affaticamento, la febbre, i brividi, la tosse (simile a quella della polmonite o della tubercolosi), la dispnea, il dolore pleurico-toracico, la perdita di peso. La nocardiosi cutanea primitiva si presenta con un'infezione cutanea, linfocutanea o sottocutanea. L'infezione cutanea si manifesta con cellulite, pustole, pioderma, paronichia, ulcerazioni o ascessi localizzati. L'infezione linfocutanea si presenta con lesioni analoghe, ma si associa a linfoadenopatia regionale ascendente. L'infezione sottocutanea si presenta con un micetoma (si veda questo termine), che interessa in particolare gli arti. La nocardiosi disseminata colpisce in genere gli ospiti immunocompromessi. Sono frequenti le lesioni cerebrali o meningee. La malattia è dovuta alle infezioni da *Nocardia*. *Nocardia* è un batterio aerobico Gram-positivo a filamenti ramificati, presente nel suolo, nella vegetazione in decomposizione e nell'acqua. L'infezione avviene per inalazione o inoculazione diretta. Sono state riportate almeno 13 specie di *Nocardia* responsabili della malattia e le cause più comunemente identificate sono la *Nocardia asteroides* e la *Nocardia brasiliensis*. La nocardiosi si associa spesso a traumi pregressi (punture o graffi di gatto), immunodeficienza, resistenza a una precedente terapia antibiotica, o alla febbre. La diagnosi si basa sulle analisi delle colture del patogeno, prele-

vate dal sito infetto e sull'identificazione di *Nocardia* mediante tecniche molecolari (test RFLP o PCR). Può essere utile una radiografia del torace. La diagnosi differenziale si pone con la tubercolosi, l'aspergillosi, l'istoplasmosi, il sarcoma di Kaposi, la sporotricosi, il linfoma non-Hodgkin (si vedano questi termini), l'accesso polmonare e la polmonite. La presa in carico si basa sulla terapia antibiotica, in particolare con trimetoprimo sulfametossolo (TMP-SMX). La durata della terapia (da 1 a 12 mesi) dipende dal tipo dell'infezione da *Nocardia*. È consigliata la resezione chirurgica degli ascessi localizzati. La prognosi in genere è favorevole, a eccezione dei casi di nocardiosi disseminata nei pazienti immunocompromessi. *Autore: Dott. F. Trémolières (settembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Noma

ORPHA2700

Il noma è una malattia gangrenosa, che provoca la distruzione dei tessuti ossei e molli del viso. La prevalenza esatta non è nota. La malattia era presente in Occidente fino agli inizi del XX secolo; attualmente colpisce soprattutto i bambini di 2-6 anni che vivono nelle regioni più povere del mondo. Sono stati descritti casi gravi di noma in adulti affetti da immunodeficienza (soggetti affetti da AIDS o mielopatia o trattati con farmaci immunosoppressori) in Africa e in Occidente. Oltre alla grave distruzione del viso, i bambini affetti dal noma presentano spesso rinolalia aperta, sbavamento incontrollabile e alitosi socialmente limitante. Il postumo più invalidante è la contrazione permanente della mandibola. La risoluzione spontanea della malattia si associa alla formazione di cicatrici estremamente fibrose e dense, che possono provocare anchilosi ossea tra la mandibola e la mascella o tra la mascella e l'osso malare. L'apertura orale dei bambini è limitata a 10 e fino a 0 mm, rendendo così l'ingestione di alimenti solidi problematica o impossibile. I fattori di rischio associati al noma sono la denutrizione, le malattie intercorrenti come la rosolia o la malaria, la cattiva igiene orale e la presenza di lesioni nella mucosa gengivale (un segno precoce di gengivite necrotizzante). L'eziologia non è nota. È stata da tempo suggerita un'eziologia batterica, ma è problematico effettuare ampi studi nelle regioni più colpite dalla malattia. I pochi dati disponibili hanno indicato che i batteri dei gruppi *Prevotella* e *Fusobacteria* possono avere un ruolo nella malattia. Il trattamento del noma acuto ha lo scopo di migliorare lo stato di salute (introduzione di una dieta bilanciata, supplementazione vitaminica, idratazione adeguata) delle persone affette e di attuare una terapia topica. Gli antibiotici vengono consigliati per prevenire alcune complicazioni spesso letali associate alle infezioni e per limitare l'estensione delle lesioni. Se la lesione è solo intraorale e limitata nelle dimensioni, gli antibiotici possono evitare la progressione della malattia. Quando è terminata la fase di cicatrizzazione, può essere presa in considerazione la chirurgia ricostruttiva a più fasi (che ha lo scopo di ricostruire la bocca, la mandibola, la mascella, la guancia, le labbra e il naso). Il noma si associa a morbidità e mortalità significative, spesso legate alle complicazioni, compresa la sepsi generalizzata, l'embolia settica intracerebrale, l' inanizione o l'aspirazione bronchiale. La malattia evolve molto rapidamente e l'uso della terapia medica topica è possibile solo dopo che le lesioni si sono stabilizzate. Il ritardo nella terapia non permette il recupero totale. Oltre a riparare il viso dei bambini affetti, la chirurgia ricostruttiva può essere usata per migliorare le alterazioni funzionali (elocuzione, salivazione, apertura orale). La malattia comporta l'esclusione sociale dei bambini affetti: sono raramente ammessi nelle scuole per paura del contagio (che in realtà non si verifica) e spesso vengono rifiutati dalle loro famiglie e dalle persone del villaggio, che continuano a considerare il noma una maledizione. *Autore: Dott. D. Baratti-Mayer (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

O

OA-1

Vedere: Albinismo oculare recessivo legato all'X

Obesità - colite - ipotiroidismo - ipertrofia cardiaca - ritardo dello sviluppo

ORPHA88643

Questa sindrome è caratterizzata da obesità a esordio precoce, ipotiroidismo congenito, colite neonatale, ipertrofia cardiaca, craniosinostosi e ritardo dello sviluppo. È stata descritta in 2 fratelli, uno dei quali è morto nel primo mese di vita. I genitori non erano consanguinei e godevano di buona salute. Tuttavia, le due gravidanze sono state complicate dalla sindrome HELLP (emolisi, enzimi epatici elevati e ipopiastriemia nella madre). Il modello di trasmissione non è ancora stato definito con precisione. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Obesità da deficit congenito di leptina

ORPHA66628

MIM: 164160

L'obesità da deficit congenito di leptina è una forma di obesità mendeliana, caratterizzata da obesità grave, a esordio precoce, e marcata iperfagia. È stata descritta in meno di 30 pazienti. Questi soggetti sono fortemente iperfagici a partire dalla prima infanzia e, nonostante un peso normale alla nascita, diventano rapidamente obesi nel corso dell'infanzia. Nei pazienti è stato osservato un aumento della suscettibilità alle infezioni infantili, probabilmente correlata ad una riduzione delle cellule T CD4+ in circolo, alla proliferazione anomala delle cellule T e al rilascio anomalo di citochine. Altri segni della malattia sono l'iperinsulinemia, l'età ossea avanzata, l'ipotiroidismo ipotalamico e l'ipogonadismo ipogonadotropo, causa della mancata pubertà. La leptina è un ormone derivato dagli adipociti, che svolge un ruolo fondamentale nell'equilibrio energetico e nella soppressione dell'appetito. Mentre la maggior parte dei pazienti obesi presenta iperleptinemia, i pazienti affetti da deficit congenito di leptina presentano livelli non dosabili di leptina nel siero. L'assenza di leptina nel siero è dovuta alle mutazioni frameshift o missenso omozigote del gene OB (7q31.3), che vengono ereditate come carattere autosomico recessivo. Tuttavia, è stato osservato un fenotipo simile in tre soggetti di una famiglia consanguinea, portatrice di mutazioni del gene che codifica per il recettore della leptina (LEPR, 1p31). La sindrome da obesità mendeliana può essere diagnosticata in base alla storia familiare e alla presenza di iperfagia grave e obesità a esordio precoce. La diagnosi del deficit congenito di leptina può essere confermata attraverso l'analisi dei livelli di leptina nel siero o la presenza di mutazioni nel gene OB. Il deficit congenito di leptina può essere trattato con buoni risultati con iniezioni sottocutanee quotidiane di leptina ricombinante umana, che determina un sostanziale miglioramento con perdita di peso, riduzione dell'appetito, sviluppo puberale normale e iperinsulinemia. Di conseguenza, la prognosi dei pazienti trattati è molto buona. Tuttavia, i pazienti che non vengono riconosciuti rischiano di sviluppare le complicazioni di solito associate all'obesità grave (in particolare il diabete di tipo 2) e la prognosi è peggiorata dall'elevato tasso di mortalità secondaria alle infezioni infantili. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'osteogenesi imperfetta (geni COL1A1 e COL1A2)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dell'osteogenesi imperfetta (geni COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA
Dr. SANGIORGI Luca, Dr. SGARIGLIA Federica

Diagnosi molecolare dell'osteogenesi imperfetta (geni COL1A1 e COL1A2)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. CORRADI Massimiliano, Dr. VENTURI Giacomo

Obesità da deficit del recettore della melanocortina-4

ORPHA71529

MIM: 601665

L'obesità da deficit del recettore della melanocortina-4 (MC4R) è la forma più comune di obesità mendeliana fino a oggi identificata. La prevalenza nella popolazione generale è probabilmente di circa 1/2.000. Il deficit di MC4R è caratterizzato da obesità grave, aumento della massa corporea magra, della densità minerale dell'osso e della crescita lineare nella prima infanzia, iperfagia nel primo anno di vita, iperinsulinemia grave e mantenimento della funzione riproduttiva. MC4R è un recettore associato alla proteina G, implicato nel percorso del segnale ipotalamico leptina-melanocortina. L'attivazione di MC4R contribuisce a mantenere l'omeostasi energetica e si associa alla soppressione della fame. Il deficit di MC4R viene trasmesso come carattere codominante, con espressione e penetranza variabili nei diversi gruppi etnici. La maggior parte dei pazienti descritti finora sono portatori di mutazioni eterozigote del gene MC4R (18q22). Sono stati descritti rari casi omozigoti, che presentavano un fenotipo più grave. Tuttavia è stato osservato un paziente omozigote con assenza della funzione di MC4R e iperinsulinemia. La prevalenza delle mutazioni di MC4R è stata stimata tra 0,5 e 1% degli obesi adulti (indice di massa corporea >30), con livelli più elevati nelle popolazioni con obesità grave a esordio infantile e variabilità tra i diversi gruppi etnici. La maggior parte dei casi di deficit di MC4R descritti finora sono stati identificati attraverso lo screening genetico su estesi campioni di pazienti obesi. La diagnosi può essere suggerita dai segni clinici della malattia e confermata dall'individuazione di una mutazione di MC4R. Al momento non esiste alcun trattamento specifico per il deficit di MC4R, ma in futuro lo sviluppo di piccole molecole antagoniste di MC4R potrebbe rendere disponibili trattamenti altamente efficaci per questa malattia. Analogamente alle altre forme di obesità, la prognosi dipende dalle complicazioni alle quali possono andare incontro le persone obese, come le malattie cardiovascolari, i carcinomi e il diabete tipo 2. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Obesità da deficit di pro-opiomelanocortina

ORPHA71526

MIM: 609734

L'obesità da deficit di pro-opiomelanocortina (POMC) è una forma di obesità mendeliana che comporta grave obesità a esordio precoce, insufficienza surrenalica, capelli rossi e cute chiara. È stata descritta in meno di 10 pazienti. I pazienti con deficit di POMC presentano di solito, nel periodo neonatale, crisi ipoglicemiche, iperbilirubinemia e colestasi secondaria a ipocortisolismo congenito. Sin dalle prime settimane di vita si osserva iperfagia, che causa obesità grave a partire dal primo anno. È stato osservato anche ipotiroidismo subclinico.

Il deficit completo di POMC viene trasmesso come carattere autosomico recessivo, ed è dovuto a mutazioni omozigoti o eterozigoti composte con perdita di funzione del gene POMC (localizzato sul cromosoma 2p23.3). La POMC è regolata dalla leptina ed è scissa dal pro-ormone convertasi, per produrre i leganti del recettore della melanocortina (MCR): l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e gli ormoni melanociti stimolanti (MSH) tipo alfa, beta e gamma. Oltre ai casi di deficit completo di POMC, sono stati descritti pochi soggetti affetti da deficit isolato di beta-MSH, legante di MC4R, derivato dalla POMC. Questi soggetti sono portatori di una specifica mutazione di POMC nella regione che codifica per beta-MSH. Il deficit isolato di beta-MSH si associa a un fenotipo simile a quello osservato nel deficit di MC4R (obesità infantile, iperfagia e aumento della crescita lineare), ma non a capelli rossi o alla insufficienza surrenalica. La diagnosi del deficit completo di POMC si basa sulla sintomatologia clinica e può essere confermata dall'individuazione delle mutazioni nel gene POMC. Le analisi sierologiche rivelano l'assenza dei peptidi ipofisari derivati dalla POMC, anche dopo stimolazione. La diagnosi differenziale si pone con i deficit combinati degli ormoni ipofisari, che possono essere esclusi attraverso test specifici di stimolazione degli ormoni ipofisari. Al momento non sono disponibili trattamenti specifici. Le complicanze neonatali del deficit di POMC possono condurre, in assenza di trattamento, a un'insufficienza epatica letale. Infatti, i pazienti devono ricorrere rapidamente a una terapia sostitutiva a lungo termine di idrocortisone. I progressi ottenuti con la terapia a base di peptidi melanocortinici potrebbero portare allo sviluppo di antagonisti di MC4R in grado di migliorare la funzione della melanocortina nei pazienti. Tuttavia, un trattamento iniziale di tre mesi con la somministrazione intranasale di frammenti di melanocortina ACTH 4-10 non è stato in grado di diminuire il peso corporeo. La somministrazione di ormoni tiroidei non ha nessun effetto sull'obesità. Sebbene non sia nota la prognosi della malattia, molti pazienti rischiano probabilmente di sviluppare le complicazioni tipiche dell'obesità (malattie cardiovascolari, carcinomi e diabete tipo 2). *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Obesità da deficit di pro-ormone convertasi 1

ORPHA71528

MIM: 600955

L'obesità da deficit del pro-ormone convertasi 1 è una delle forme più rare di obesità mendeliana. È stato descritto in 2 pazienti: una donna di 43 anni e una neonata. La malattia è caratterizzata da grave obesità infantile, iposurrenalismo, ipoglicemia reattiva e aumenti dei livelli circolanti di alcuni pro-ormoni. In entrambi i pazienti è stata osservata una funzione intestinale anomala: la neonata presentava diarrea grave refrattaria e nella paziente adulta era presente un'anomalo assorbimento del piccolo intestino. Questa donna mostrava anche ipogonadismo ipogonadotropo e amenorrea primitiva. La malattia è dovuta a mutazioni nel gene che codifica per il pro-ormone convertasi 1 (PCSK1, localizzato sul cromosoma 5q15-q21), un enzima implicato nel processamento di POMC (pro-opiomelanocortina) e di diversi pro-ormoni, compresa l'insulina. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

OCA

Vedere: Albinismo oculocutaneo

OCA1A

Vedere: Albinismo oculocutaneo, tipo 1A

OCA1B

Vedere: Albinismo oculocutaneo, tipo 1B

OCA2

Vedere: Albinismo oculocutaneo, tipo 2

OCA3

Vedere: Albinismo oculocutaneo, tipo 3

OCA4

Vedere: Albinismo oculocutaneo, tipo 4

Occlusione arteriosa progressiva - ipertensione - malformazioni cardiache - fragilità ossea - brachisindattilia

Vedere: Sindrome di Grange

Occlusione della vena epatica - immunodeficienza

ORPHA79124

MIM: 235550

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra ipogammaglobulinemia grave, immunodeficienza combinata delle cellule T e B, assenza dei centri germinativi nei linfonodi, assenza delle plasmacellule nei tessuti e una malattia veno-occlusiva epatica. La prevalenza alla nascita è 1/2.500 nella popolazione libanese. Sono stati descritti 25 casi in un periodo di 30 anni. Questa associazione è causata da mutazioni nel gene che codifica per la proteina PML Sp110 del corpo nucleare. La trasmissione è autosomica recessiva. La mortalità raggiunge l'85% se la malattia non viene diagnosticata e quindi non viene trattata. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome VODI (gene SP110)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Ocronosi ereditaria

Vedere: Alcaptonuria

Oculo-trico-displasia

ORPHA2718

MIM: 257960

L'oculo-trico-displasia è caratterizzata da retinite pigmentosa, tricondisplasia, anomalie dei denti e oncodisplasia. È stata descritta in 2 fratelli (fratello e sorella), i cui genitori erano cugini di primo grado. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Odontodisplasia regionale

ORPHA83450

L'odontodisplasia regionale (OR) è un'anomalia dello sviluppo localizzata nei tessuti dentali. La prevalenza non è nota ma

finora sono stati descritti circa 140 casi. La malattia colpisce maggiormente le femmine rispetto ai maschi e non sembra avere una prevalenza diversa nei etnici. I denti delle persone affette sono di solito ipoplastici, piccoli e dismorfici, con cavità e solchi superficiali e colore giallo o bruno. La malattia di solito colpisce maggiormente la mascella rispetto alla mandibola ed è per lo più monolaterale. Altre caratteristiche comuni sono le anomalie dell'eruzione, che può essere ritardata e gli ascessi o le fistole in assenza di carie. Gli esami radiologici rivelano la mancanza di contrasto tra lo smalto e la dentina, con strati molto sottili (fantasma). La polpa appare relativamente estesa, con calcoli o pietre pulpali. Le caratteristiche istologiche comprendono aree miste di dentina interglobulare, amorfia e cellulare. Lo smalto è ipoplastico. Sono state osservate aree ipocalcifiche e invaginazioni dalla superficie dello smalto sulla dentina, forse secondarie a una contaminazione batterica della polpa, che può esitare in pulpite o necrosi. Le ossa non sono colpite. La causa della OR è ancora in discussione; sono stati ipotizzati vari fattori eziologici, come i disturbi del circolo locale, le infezioni virali, i traumi localizzati, il trattamento farmacologico in corso di gravidanza, l'asimmetria della facies o la combinazione di questi fattori. La diagnosi dovrebbe basarsi sull'aspetto clinico dei denti, sulle anomalie dell'eruzione, sulla pulpite o sulla necrosi in assenza di carie. La diagnosi può essere confermata dalle radiografie che mostrano un caratteristico aspetto "fantasma" dei denti e la presenza di una radiodensità analoga dello smalto e della dentina. Il trattamento è soprattutto di tipo conservativo e comprende l'eventuale cura della pulpite e della necrosi, al fine di conservare il più a lungo possibile i denti affetti e lo sviluppo normale della mascella. Se è necessaria l'estrazione, i denti estratti devono essere sostituiti con apparecchi mobili per preservare l'aspetto estetico e la funzionalità, evitando la sopraeruzione dei denti opposti e preservando la dimensione verticale normale. La prognosi è buona, soprattutto se la malattia viene diagnosticata e trattata negli stadi iniziali. *Autori: Dott. Y. Gonzalez e Dott. A. Cahuana (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

OFD10

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 10

OFD2

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 2

OFD3

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 3

OFD4

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 4

OFD5

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 5

OFD6

Vedere: Sindrome di Joubert con coinvolgimento oro-facio-digitale

OFD8

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 8

OFD9

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 9

Oftalmia simpatica

ORPHA79098

L'oftalmia simpatica (OS) è un'uveite anteriore granulomatosa bilaterale che insorge nei tre mesi successivi a un trauma o a un intervento chirurgico all'occhio. È stato osservato che l'OS interessa tra 1/1.000 e 1/1.650 soggetti con una pregressa ferita penetrante dell'occhio. I pazienti presentano dolore, fotofobia, parestie dell'accomodazione, metamorfopsia e perdita della vista, che varia da moderata a significativa. L'uveite anteriore granulomatosa si associa a segni a carico del segmento posteriore, compresa la vitreite, la coroidite, la papillite, la perivasculite e le lesioni bianco-giallastre dell'epitelio del pigmento retinico (noduli di Dalen-Fuchs): questi segni possono essere moderati o gravi. L'infiammazione può causare distacco retinico ed edema maculare grave. I sintomi extraoculari comprendono la cefalea, la meningite o la pleiocitosi del liquido cerebrospinale, la perdita dell'udito, la poliosi e la vitiligine. L'eziologia dell'OS non è stata ancora chiarita. L'infiammazione è dovuta a un meccanismo immunitario cellulomediato e alla risposta infiammatoria autoimmunitaria diretta contro gli autoantigeni oculari che si formano a seguito della lesione iniziale. La natura di questi autoantigeni rimane controversa. L'infezione batterica può potenziare lo sviluppo della OS e alcuni fattori genetici possono essere implicati, come ad esempio l'associazione con alcuni specifici antigeni di istocompatibilità (HLA-DR4, HLA-A11 o HLA-B40). L'OS può insorgere dopo traumi o contusioni all'occhio (nel 47-65% dei pazienti). Le ferite che interessano il corpo ciliare si associano a un rischio più elevato. L'OS può essere causata anche da un intervento chirurgico. L'intervento al segmento posteriore ha un rischio più elevato rispetto a quello al segmento anteriore. La diagnosi di OS si basa soprattutto sulla storia del paziente e sul quadro clinico. Gli esami di imaging (angiografia con verde indocianina o fluoresceina, ultrasonografia B-scan e tomografia a coerenza ottica) sono utili per confermare la diagnosi. Le analisi di laboratorio possono essere utili per evitare l'uveite infettiva. Se è stato confermato un pregresso trauma, la diagnosi differenziale si pone con altre forme di uveite post-traumatica (uveite indotta dal cristallino, iridociclite post-traumatica). In assenza di una storia accertata di trauma oculare, possono essere considerate anche altre malattie associate all'uveite granulomatosa, come la sarcoidosi, la sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (si vedano questi termini) o la sindrome da effusione uveale. La chiusura tempestiva e corretta di tutte le ferite diminuisce il rischio di OS. Il trattamento di prima scelta è rappresentato dagli steroidi ad alto dosaggio (per almeno 3 mesi), seguito dalla loro diminuzione progressiva a seconda della risposta infiammatoria e della terapia di mantenimento per i 6-12 mesi successivi alla risoluzione. Possono essere presi in considerazione gli immunomodulatori (ciclofosfamide, azatioprina o ciclosporina), quando l'infiammazione non può essere controllata solo con gli steroidi. Il trattamento chirurgico resta controverso e l'enucleazione o l'eviscerazione devono essere proposte solo nel caso di cecità all'occhio colpito, dato che la prognosi visiva dell'occhio controlaterale è variabile. È stato osservato che l'enucleazione tardiva non porta benefici. In assenza di trattamento, la prognosi visiva è poco buona se associata a un'OS che produce cecità bilaterale. Tuttavia, la chiusura tempestiva della ferita e un trattamento medico adeguato possono migliorare la prognosi visiva, che può essere relativamente buona, ma possono anche verificarsi ricadute e complicazioni, per cui è necessario un follow-up a lungo termine. *Autore: Dott. C. Orssaud (marzo 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Oftalmoplegia - atassia - ipoacusia

Vedere: Atassia spinocerebellare a esordio infantile

Oftalmoplegia esterna progressiva

ORPHA663

MIM: 157640

Le oftalmoplegie croniche sono caratterizzate da debolezza progressiva dei muscoli oculari e del muscolo elevatore

della palpebra superiore e colpiscono soprattutto gli adulti. Il coinvolgimento oculare può essere totalmente e permanentemente isolato. In questo caso la malattia viene definita oftalmoplegia esterna progressiva isolata, anche se una piccola percentuale di pazienti presenta una miopia scheletrica, che coinvolge per lo più i muscoli assiali e prossimali, provocando un affaticamento anomalo e una debolezza muscolare permanente. Numerose oftalmoplegie sono associate ad altri sintomi, confermando le caratteristiche multisistemiche di questa malattia. I sintomi associati sono eterogenei: neurologici (perdita dell'udito, retinopatia, difetti cerebellari, neuropatia periferica ecc.), endocrini (diabete, ipogonadismo, ipoparatiroidismo ecc.), renali (insufficienza renale, tubulopatia ecc.), cardiaci (difetti di conduzione, miocardiopatia ecc.). L'associazione di vari sintomi porta all'identificazione di sindromi associate a oftalmoplegia, come la sindrome di Kearns-Sayre o la sindrome MNGIE. Le cause dell'oftalmoplegia cronica sono diverse. La maggior parte di questi quadri clinici è dovuta a mitocondriopatie, ma la causa della disfunzione mitocondriale è variabile (mutazioni puntiformi, delezioni del DNA mitocondriale, mutazione di geni nucleari, con effetti sul DNA mitocondriale, come la timidina fosforilasi nella MNGIE). Altre cause sono la miastenia classica, la distrofia oculofaringea e le sindromi miasteniche congenite. Tutte e tre le malattie determinano sintomi muscolari isolati, in assenza di difetti multisistemiche. Tuttavia le malattie mitocondriali causano sia forme strettamente muscolari, sia forme generalizzate e multisistemiche. *Autore: Dott. A. Lombes (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'oftalmoplegia esterna progressiva, dominante e recessiva

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Diagnosi biochimica dell'oftalmoplegia esterna progressiva (gene ANT13)

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede Bicocca, MILANO
Dr. GARAVAGLIA Barbara, Dr. ZEVIANI Massimo

Diagnosi molecolare delle malattie mitocondriali

Università degli Studi di Pisa, PISA
Pr. SICILIANO Gabriele

Diagnosi molecolare dell'oftalmoplegia esterna progressiva (PEO) (geni POLG1, POLG2, ANT1)

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig.ra DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Oftalmoplegia esterna progressiva cronica (CPEO)

Vedere: Oftalmoplegia esterna progressiva

OHSS

Vedere: Sindrome da iperstimolazione ovarica

OI

Vedere: Osteogenesi imperfetta

OI, tipo 1

Vedere: Osteogenesi imperfetta, tipo 1

OI, tipo 2

Vedere: Osteogenesi imperfetta, tipo 2

OI, tipo 3

Vedere: Osteogenesi imperfetta, tipo 3

OI, tipo 4

Vedere: Osteogenesi imperfetta, tipo 4

OLEDAID

Vedere: Displasia ectodermica anidrotica - immunodeficienza - osteopetrosi - linfedema

Oligoartrite con fattori antinucleari

Vedere: Artrite oligoarticolare giovanile

Oligodendroglioma

ORPHA46484

MIM: 137800

Gli oligodendrogliomi sono tumori cerebrali che si differenziano dalle altre forme di glioma in base alle caratteristiche genetiche uniche e alla migliore risposta alla chemioterapia. Fino ad oggi, l'incidenza di questi tumori è stata largamente sottovalutata. Gli oligodendrogliomi possono riguardare fino al 30% dei gliomi dell'adulto. L'incidenza annuale può essere quindi stimata intorno a un nuovo caso ogni 100.000 individui all'anno. La prevalenza è all'incirca 1 su 30.000. Questi tumori sono classificati in rapporto al grado: gli oligodendrogliomi di basso grado (grado II secondo la classificazione OMS), gli oligodendrogliomi anaplastici (grado III della classificazione OMS), e secondo l'istologia, tumori puri e misti (oligoastrocitoma). I tumori di basso grado vengono diagnosticati di solito dopo una storia prolungata di epilessia e cefalea. L'espressione clinica dei tumori maligni è in genere più acuta, quando sono presenti il deficit neurologico progressivo e i segni dell'ipertensione endocranica (cefalea e vomito). Le forme maligne possono originare dalla trasformazione di un tumore benigno, a molti anni di distanza dalla diagnosi. Questi tumori possono svilupparsi a qualsiasi livello del sistema nervoso centrale, ma originano più frequentemente negli emisferi cerebrali. L'eziologia non è nota, ma non sono state descritte forme ereditarie. Tuttavia, sono state osservate mutazioni somatiche caratteristiche, come la perdita del cromosoma 1p e 19q. La RMN può rivelare infiltrazioni a livello del parenchima cerebrale. Un potenziamento del segnale dopo iniezione del contrasto è indicativo di un oligodendroglioma aggressivo e maligno. La diagnosi differenziale si pone con l'astrocitoma (si veda questo termine) di basso grado. Il trattamento inizia con la chirurgia. La radioterapia è obbligatoria per i tumori maligni, indipendentemente dall'estensione della resezione chirurgica. La chemioterapia è utile ed è spesso usata per il trattamento del tumore allo stadio iniziale e per l'oligodendroglioma maligno ricorrente. In caso di resezione parziale di un tumore a basso grado, la chemioterapia tende a sostituire la radioterapia come terapia di prima scelta. La presa in carico richiede una équipe multidisciplinare con esperienza neuroncologica. Il protocollo del trattamento dovrebbe seguire le raccomandazioni degli studi prospettici. La prognosi è di solito migliore rispetto a quella dei gliomi, come gli astrocitomi. A seguito di una terapia combinata chirurgica, chemioterapica e radioterapica, i tassi di sopravvivenza nei pazienti senza ricorrenza possono essere buoni, analogamente ai pazienti con tumori maligni (anaplastici). *Autore: Dott. J. Grill (novembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dei tumori gliali del sistema nervoso centrale

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA
Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO
Vincenzo

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Oligodonzia - taurodonzia - capelli radi

ORPHA2731

MIM: 272980

Questa sindrome è caratterizzata dall'assenza congenita dei denti e da capelli radi o assenti. Nella maggior parte dei casi è anche presente taurodonzia. La sindrome è stata descritta in meno di 15 pazienti appartenenti a famiglie diverse. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Oligomeganefronia

ORPHA2260

L'oligomeganefronia o ipoplasia renale oligomeganefronica è una grave malattia dello sviluppo che colpisce entrambi i reni in assenza di malformazioni delle vie urinarie. La prevalenza non è nota. Il peso alla nascita è spesso sotto la media. I pazienti presentano alla nascita insufficienza renale, difetti di concentrazione delle urine, perdita di sodio con le urine o acidosi. Durante il primo anno di vita, i sintomi consueti sono l'anoressia persistente con vomito e il ritardo della crescita staturo-ponderale. L'ipoplasia renale oligomeganefronica è caratterizzata dai seguenti segni istopatologici: numero ridotto di nefroni, glomeruli ipertrofici con diametro due volte più grande del normale, tubuli ipertrofici e ispessimento della capsula di Bowman. Entrambi i reni sono colpiti in modo simmetrico. In alcuni pazienti, la malattia può essere diagnosticata casualmente, nel corso di analisi routinarie delle urine che rivelano proteinuria. In altri pazienti, la malattia può essere diagnosticata in base alla presenza di ritardo staturale, poliuria e polidipsia. Molti casi non presentano malattie genetiche, ad eccezione della sindrome BOR (si veda questo termine). Allo stadio di insufficienza renale terminale, il trattamento comprende la dialisi e il trapianto. *Autore: Prof. P. Niaudet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Oloprosencefalia

ORPHA2162

MIM: 142945

L'oloprosencefalia (HPE) è una malformazione cerebrale complessa, dovuta alla scissione incompleta del prosencefalo, tra il 18° e il 28° giorno di gestazione, che colpisce sia il prosencefalo che il viso. La sua prevalenza è stimata in 1/16.000 nati vivi e in 1/250 embrioni. Sono state descritte tre forme, che presentano sintomi progressivamente più gravi: HPE lobare, semilobare e alobare. È stato osservato anche un sottotipo meno grave, noto come variante interemisferica media (MIHF) o sintelencefalia. In molti casi, sono state osservate anomalie della faccia: ciclopia, proboscide e schisi labiopalatina bilaterale, nelle forme gravi, e ipotelorismo oculare o incisivo mediano unico centrale mascellare, nelle forme minori. Questi difetti della linea mediana possono manifestarsi in assenza di malformazioni cerebrali, configurando delle microforme. I bambini affetti da HPE presentano diversi problemi medici: ritardo di sviluppo, problemi alimentari, epilessia e instabilità della temperatura, del ritmo cardiaco e della respirazione. Sono comuni le patologie endocrine, come il diabete insipido, l'ipoplasia dei surreni, l'ipogonadismo e il deficit dell'ormone della crescita. Fino ad oggi sono stati identificati con certezza

sette geni responsabili della malattia: Sonic hedgehog (SHH), ZIC2, SIX3, TGIF, PTCH, GLI2 e TDGF1. La diagnosi molecolare può essere effettuata con il sequenziamento del gene e la quantificazione allelica dei quattro geni principali (SHH, ZIC2, SIX3 e TGIF). Eventuali riarrangiamenti subtelomerici possono essere rilevati con la tecnica MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Tuttavia, in circa il 70% dei casi il difetto molecolare non è noto, suggerendo l'esistenza di altri geni-malattia e di fattori ambientali. Per spiegare la significativa variabilità clinica di questa condizione, è stato ipotizzato il concorso di diversi fattori genetici e/o ambientali (come il diabete materno). La diagnosi prenatale si basa sull'ecografia e sulla risonanza magnetica, che devono essere privilegiati rispetto alla diagnosi molecolare. Il trattamento è sintomatico e di supporto e necessita di un approccio multidisciplinare. La prognosi nei bambini dipende dalla gravità dell'HPE e dalle complicità mediche e neurologiche correlate. I bambini affetti dalle forme gravi presentano una prognosi infausta; quelli affetti dalle forme moderate sono di solito paucisintomatici e possono avere una vita normale. *Autori: Dott. C. Dubourg, Dott. C. Bendavid, Dott. L. Pasquier, Dott. C. Henry, Dott. S. Odent e Dott. V. David (febbraio 2007)*. Tratto da Holoprosencephaly. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:8.

Associazioni

Fedra ONLUS

ASIME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Oloprosencefalia - anomalie radiali, cardiache e renali

Vedere: Sindrome di Steinfeld

Omocarnosinasi

ORPHA2168

MIM: 236130

L'omocarnosinasi è una malattia metabolica molto rara, descritta in una sola famiglia, nella madre e in tre figli. I figli presentavano diplegia spastica progressiva, deficit cognitivo e retinite pigmentosa mentre la madre era asintomatica. Non è perciò chiaro se esista una correlazione tra il difetto biochimico e i sintomi clinici. La trasmissione sembra essere autosomica dominante. *Autore: Prof. J. Jaeken (luglio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica di omocarnosinasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Omocistinuria classica da deficit di cistationina beta-sintetasi

ORPHA394

MIM: 236200

L'omocistinuria classica da deficit di cistationina beta-sintetasi (Cbs) è una malattia multisistemica, caratterizzata dal coinvolgimento degli occhi, dello scheletro, del sistema nervoso e dell'apparato vascolare. In base ai dati raccolti in diversi Paesi, relativi ad oltre 200.000 neonati, il tasso di rilevazione cumulativo del deficit di Cbs è 1/344.000. In alcune aree, l'incidenza sti-

mata in base ai casi clinici è circa 1/65.000. Più recentemente, lo screening delle mutazioni di Cbs ha dimostrato un'incidenza più alta, pari a 1/20.000. I pazienti sono normali alla nascita; in assenza di terapia, il decorso della malattia è progressivo. Le anomalie oculari comprendono l'ectopia del cristallino (85% dei casi), associata ad una elevata miopia. Le alterazioni scheletriche comprendono il genu valgum e i piedi cavi, la dolicostenomelia, il pectus excavatum o carinatum, la cifosi o scoliosi e l'osteoporosi. Le complicazioni tromboemboliche, che colpiscono le piccole e le grandi arterie e le vene costituiscono la principale causa di morbilità e di mortalità. Il ritardo mentale si manifesta raramente prima del primo-secondo anno di vita. Nel 51% dei casi è stata riscontrata una malattia psichiatrica significativa dal punto di vista clinico. Può essere presente un coinvolgimento epatico, cutaneo e dei capelli. La malattia viene trasmessa con modalità autosomica recessiva, coinvolge il metabolismo della metionina ed è dovuta a mutazioni del gene CBS (21q22.3). La Cbs normalmente trasforma l'omocisteina in cistationina nella via della solfoilazione del ciclo della metionina e necessita di piridossal 5-fosfato come cofattore. Gli altri due fattori implicati nella rimetilazione della metionina sono la vitamina B12 e l'acido folico. La diagnosi clinica del deficit di Cbs viene confermata attraverso l'esame degli aminoacidi nel sangue (compresa la misurazione dell'omocisteina totale), la misurazione dell'attività enzimatica della Cbs e lo screening delle mutazioni di CBS. Se la malattia viene diagnosticata nel periodo neonatale, come sarebbe auspicabile, l'obiettivo del trattamento è quello di assicurare lo sviluppo di un'intelligenza normale e di prevenire altre complicazioni. In epoca successiva, il trattamento mira a prevenire le complicazioni, in particolare quelle tromboemboliche che mettono a rischio la vita del paziente. Attualmente sono disponibili tre tipi di trattamento. Per i pazienti che rispondono alla piridossina, il trattamento prevede la piridossina in dosi farmacologiche, in associazione con la supplementazione di acido folico e vitamina B12. Nei pazienti che non rispondono alla piridossina, il trattamento raccomandato prevede una dieta povera di metionina e ricca di cistina, in associazione con la supplementazione di piridossina, acido folico e vitamina B12. La betaina anidra è un donatore di metile, in grado di abbassare i livelli di omocisteina nei pazienti; per questo può essere considerata un complemento alla dieta. Nel 2007 la betaina anidra ha ottenuto dall'Unione Europea l'autorizzazione alla commercializzazione come farmaco orfano per il trattamento della omocistinuria. *Autore: Dott. S. Yap (luglio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'omocistinuria

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica dell'omocistinuria (dosaggio dell'omocisteina)

Policlinico Universitario di Modena, MODENA
Dr. MARCHINI Stefano, Pr. ROCCHI Emilio, Pr. VENTURA Paolo

Diagnosi biochimica dell'omocistinuria

Policlinico Umberto I, ROMA
Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Diagnosi biochimica della omocistinuria

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi molecolare dell'omocistinuria da deficit di cistationina beta-sintetasi (geni CBS e MTHFR)

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO
Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi biochimica dell'omocistinuria classica da deficit di cistationina beta-sintetasi

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica di omocistinuria classica da deficit di cistationina beta-sintetasi (spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA
Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi molecolare e biochimica dell'omocistinuria classica da deficit di cistationina beta-sintetasi

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Diagnosi biochimica dell'omocistinuria classica da deficit di cistationina beta-sintetasi

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica dell'omocistinuria classica da deficit di cistationina beta-sintetasi

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica dell'omocistinuria (dosaggio aminoacidi plasmatici, omocisteina plasmatica)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare del deficit di cistationina beta-sintetasi (gene CBS)

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE
Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare dell'omocistinuria classica da deficit di cistationina beta-sintetasi (gene CBS)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Omocistinuria da deficit di metilazione, tipo cbl E

Vedere: Deficit di metil-cobalamina, tipo cbl E

Omocistinuria da deficit di metilene-tetraidrofolato riduttasi

ORPHA395

MIM: 236250

L'omocistinuria da deficit di metilene-tetraidrofolato riduttasi (MTHFR) è una condizione metabolica caratterizzata da sintomi neurologici. La prevalenza non è nota. L'esordio avviene normalmente durante il primo anno di vita con gravi segni neurologici, apnea ricorrente, microcefalia e convulsioni. Non è presente anemia megaloblastica. Alcune forme hanno esordio nell'infanzia, nell'adolescenza o nell'età adulta e si manifestano con regressione mentale, atassia e, più frequentemente, con disturbi psichiatrici come la schizofrenia che può essere correlata ad accidenti cerebrovascolari. Sono stati descritti altri sintomi, come la degenerazione subacuta del midollo spinale. La malattia si trasmette con modalità autosomica recessiva ed è causata da mutazioni nel gene MTHFR (1p36.3). Il deficit di MTHFR altera il metabolismo dell'acido folico a livello intracellulare e impedisce la riduzione del 5-10 metilene-tetraidrofolato in 5-metil-tetraidrofolato, il donatore del metile per la rimetilazione dell'omocisteina in metionina. Di conseguenza, questa ano-

malta porta al deficit del metiltetraidrofolato, omocistinuria e ipometioninemia. La diagnosi può essere sospettata con la misurazione degli aminoacidi su cromatografia e dei livelli totali di omocisteina nel plasma che presenta valori >100 micromol/L. Altri marker biologici sono bassi livelli di metiltetraidrofolato sia nel plasma che nel liquido cerebrospinale. La diagnosi è confermata dalla misurazione dell'attività enzimatica nei linfociti o nei fibroblasti. La diagnosi differenziale si pone con altri disturbi della rimetilazione dell'omocisteina. La diagnosi prenatale è possibile con l'analisi molecolare o enzimatica. Il trattamento dei deficit gravi si basa sulla somministrazione di alte dosi di betaina, in associazione a metionina, piridossina, vitamina B12 e supplementazione di acido folico o folinico. La prognosi è variabile. *Autore: Prof. P. de Lonlay (gennaio 2008)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica dell'omocistinuria

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi molecolare della omocistinuria da difetto di rimetilazione, deficit di MTHFR

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA
Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare del deficit di MTHFR (gene MTHFR)

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare del deficit di MTHFR

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
Dr. CASTAGNI Marina

Diagnosi biochimica dell'omocistinuria dovuta a deficit di metilene-tetraidrofolato reduttasi

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica dell'omocistinuria da difetto di rimetilazione, deficit di MTHFR

Ospedale Regionale per le Microciternie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare dell'omocistinuria dovuta a deficit di MTHFR

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi molecolare dell'omocistinuria dovuta a deficit di metilene-tetraidrofolato reduttasi (gene MTHFR)

GENETICLAB Srl, NOVENTA VICENTINA (VI)
Dr. LAPUCCI Cristina

Diagnosi molecolare dell'omocistinuria da deficit di metilene-tetraidrofolato reduttasi (gene MTHFR)

Laboratorio Research and Innovation S.p.A., PADOVA
Dr. LEON Alberta

Diagnosi biochimica del deficit di MTHFR (dosaggio aminoacidi plasmatici e omocisteina plasmatica)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare del deficit di metilene-tetraidrofolato reduttasi (gene MTHFR)

Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie" - Azienda Sanitaria di Matera (ASM), MATERA
Dr. CASONE Agostino, Dr. DELL'EDERA Domenico

Diagnosi molecolare del deficit di MTHFR (gene MTHFR)

Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, LODI
Dr. CAMBIÈ Giuseppe, Dr. DEGIULI Alberto

Diagnosi molecolare dell'omocistinuria dovuta a deficit di metilene-tetraidrofolato reduttasi (gene MTHFR)

BIOAESIS, JESI (AN)
Dr. BIANCHI Daniela, Dr. SIMONETTI Emanuela, Dr. TROZZI Caterina

Diagnosi molecolare del deficit di MTHFR

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE
Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare del deficit di MTHFR

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)
Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Diagnosi molecolare dell'omocistinuria dovuta a deficit di metilene-tetraidrofolato reduttasi (gene MTHFR)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Omocistinuria da difetto di metilazione, tipo cbl G

Vedere: Deficit di metil-cobalamina, tipo cbl G

Omocistinuria senza aciduria metilmalonica

ORPHA622

MIM: 156570

L'N5-metilomocisteina transferasi permette di rimetilare l'omocisteina in metionina, a partire dal metiltetraidrofolato e ha, come cofattore, la metil-cobalamina. Questo deficit enzimatico raro, trasmesso con modalità autosomica recessiva, dà luogo a un accumulo d'omocisteina (>100 micromol/L) libera e legata e a un abbassamento della metionina (<15 micromol/L). Sono noti due gruppi di complementazione, il gruppo CBLE e CBLG. I segni clinici si manifestano sin dai primi mesi di vita con difficoltà di alimentazione, vomito, ritardo della crescita staturale-ponderale e dello sviluppo psicomotorio, nistagmo, ipo- ed ipertonie, convulsioni e cecità, associati ad atrofia cerebrale. La malattia può manifestarsi tardivamente, in età adulta, con sintomi neuropsichiatrici. La diagnosi si basa sul dosaggio dell'omocistinuria libera e totale, mediante cromatografia degli aminoacidi, con metionina normale o bassa, senza aciduria metilmalonica associata. La diagnosi viene confermata dallo studio, sui fibroblasti, della capacità di sintetizzare la metil-cobalamina o mediante lo studio dei gruppi di complementazione della metionina sintetasi. Il trattamento, poco efficace, si basa sulla somministrazione di idrossicobalamina per via intramuscolare e successivamente per os, associata alla betaina e, eventualmente, a supplementazione di metionina. La diagnosi prenatale è possibile. *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di metionina sintasi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica del deficit di metionina sintasi (dosaggio aminoacidi plasmatici, omocisteina plasmatica e acidi organici urinari)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Omodisplasia

ORPHA2733

L'omodisplasia è una rara displasia scheletrica caratterizzata da brevità grave degli arti e dismorfismi facciali. Sono stati descritti due tipi di omodisplasia: una autosomica recessiva o forma generalizzata (anche definita displasia micromelica con dislocazione del radio), caratterizzata da nanismo micromelico grave con brevità soprattutto rizomelica sia degli arti superiori che inferiori, e una forma autosomica dominante nella quale la statura è normale e la brevità è limitata agli arti superiori. Complessivamente sono stati descritti meno di 40 casi di omodisplasia, la maggior parte dei quali appartiene alla forma autosomica recessiva. I dismorfismi facciali sono caratterizzati da bozze frontali prominenti, sella nasale infossata con naso corto e filtro lungo e prominente. Un altro segno comune è la ridotta mobilità delle articolazioni del gomito e del ginocchio. Altri sintomi meno frequenti sono gli emangiomi della linea mediana, le cardiopatie congenite, la craniosinostosi e il criptorchidismo nei maschi. L'eziologia rimane sconosciuta, ma in una famiglia è stata descritta una inversione paracentrica del cromosoma 15q13-q21.3 trasmessa dal padre. La diagnosi si basa sul fenotipo clinico e radiologico, i cui segni principali comprendono la brevità e l'assottigliamento a forma di clava dell'omero e del femore, la diastasi radio-ulnare prossimale e la dislocazione prossimale della testa del radio. Anche se le mani nell'omodisplasia si considerano di solito normali, il primo metacarpo è spesso corto nei pazienti con la forma autosomica dominante. La diagnosi differenziale della forma recessiva si pone con la displasia diastrotica, l'ateloosteogenesi e la sindrome di Larsen (si vedano questi termini), mentre la diagnosi differenziale più importante per la forma autosomica dominante si pone con la sindrome di Robinow (si veda questo termine). Deve essere raccomandata la consulenza genetica. Nelle famiglie affette, il riscontro di anomalie delle ossa lunghe mediante ecografia consente la diagnosi prenatale a partire dalla 13^a settimana di gestazione. Il trattamento è esclusivamente sintomatico e si basa soprattutto sulla gestione ortopedica delle dislocazioni articolari ricorrenti. La prognosi è variabile. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Oncocercosi

ORPHA2737

L'oncocercosi è una filariosi causata da *Onchocerca volvulus*, che è presente nelle zone intertropicali dell'Africa e dell'America. Questa parassitosi è trasmessa attraverso il morso di mosche nere infette, del genere *Simulium*. I sintomi comprendono la comparsa simultanea di prurito, che produce lesioni cutanee, e di noduli sottocutanei. La gravità dell'oncocercosi è legata al quadro oculare, che può portare a cecità nell'arco di pochi anni, se la malattia non viene trattata. Il trattamento si basa sull'uso di ivermectina. *Autore: Dott. L. Paris (dicembre 2001)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Onfalocele

ORPHA660

MIM: 164750

L'onfalocele è un'embriopatia appartenente al gruppo delle celosomie addominali, caratterizzata da un grande ernia della parte addominale, centrata nel cordone ombelicale, nella quale gli organi sporgenti sono protetti da un sacco. La prevalenza è stimata in circa 1/8.500 nati. Le malformazioni correlate interessano circa un paziente ogni 2 e comprendono in particolare le cardiopatie congenite, i difetti craniofacciali, le anomalie cromosomiche (trisomia 13, 18, 21). L'onfalocele può fare parte di diverse sindromi polimalformative, in particolare la sindrome di Beckwith-Wiedemann (si veda questo termine). Le dimensioni della schisi addominale sono variabili: da una piccola ernia del cordone contenente alcune anse intestinali, a onfaloceli di grandi dimensioni nei quali sporge gran parte del fegato. L'onfalocele origina da un'anomala chiusura della parete addominale nell'embrione prima della 9^a settimana di gravidanza, ovvero l'11^a settimana di amenorrea. La diagnosi di solito è possibile prima della nascita mediante l'ecografia che permette di individuare le malformazioni associate e di organizzare una presa in carico tempestiva del neonato presso unità specialistiche. La diagnosi differenziale si pone con la gastroschisi (si veda questo termine). La presa in carico è chirurgica e prevede la chiusura dell'apertura addominale e il riposizionamento dei visceri sporgenti all'interno dell'addome. La prognosi dell'onfalocele isolato, quando non è gigante, è buona, se l'intervento chirurgico viene effettuato precocemente e in buone condizioni. I recenti progressi della rianimazione e delle tecniche chirurgiche (che prevedono l'utilizzo di protesi addominali) hanno migliorato in modo considerevole la prognosi dell'onfalocele gigante negli ultimi trenta anni. *Autore: Prof. F. Bary (gennaio 2009)*.

Associazioni

ASM - Associazione Italiana per lo Studio delle Malformazioni - ONLUS

Onicodistrofia totale

Vedere: Displasia ungueale

Onico-osteo-displasia

Vedere: Sindrome nail-patella

Onico-trico-displasia - neutropenia

ORPHA2739

MIM: 258360

La sindrome onico-trico-displasia - neutropenia (definita anche sindrome di Itin) è una forma di tricotodistrofia (capelli fragili da deficit di zolfo), caratterizzata da ipoplasia delle unghie, tricoressi, neutropenia cronica e ritardo psicomotorio di grado lieve. I pazienti soffrono di infezioni ricorrenti, che possono essere causa del lieve ritardo psicomotorio. Si trasmette come carattere autosomico recessivo ed è dovuta al deficit di proteine ricche in zolfo. L'esame dei capelli a luce polarizzata evidenzia un bandeggio chiaro-scuro e il microscopio elettronico rivela l'assenza della cuticola. *Autori: Dott. A. Rossi e Dott. Cantisani (maggio 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica
 AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

OPA3, autosomica dominante

Vedere: Atrofia ottica e cataratta, autosomica dominante

Opsimodisplasia

ORPHA2746

MIM: 258480

L'opsimodisplasia è una displasia scheletrica caratterizzata da nanismo congenito e dismorfismi facciali (macrocefalia,

fronte prominente, fontanelle larghe, sella nasale piatta, naso piccolo e anteverso con filtro lungo, ipertelorismo ed esoftalmo). Sono stati descritti 25 casi (16 maschi e 9 femmine). La malattia è evidente alla nascita. Altri segni clinici sono collo corto, torace stretto, micromelia, soprattutto rizomelica, con ossa lunghe molto corte, mani e piedi piccoli, ipotonia, platispondilia grave, marcato ritardo della maturazione ossea e aumento della suscettibilità alle infezioni respiratorie. L'eziologia non è nota. È stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Oroticaciduria

Vedere: Aciduria orotica ereditaria

Orticaria cronica con macroglobulinemia

Vedere: Sindrome di Schnitzler

Orticaria familiare da freddo

ORPHA47045

MIM: 120100

L'orticaria familiare da freddo o sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo è una malattia a eredità autosomica dominante, caratterizzata da episodi di esantema cutaneo, febbre e dolore articolare che segue a un'esposizione generalizzata al freddo. Gli attacchi di solito si manifestano 1-2 ore dopo l'esposizione e durano meno di 24 ore. È stata descritta soprattutto in gruppi familiari del Nord America e dell'Europa, ma sono stati anche osservati casi sporadici. La diagnosi si basa sulla sintomatologia clinica e può essere confermata dall'identificazione di una mutazione nel gene CIAS1. Non sono state eseguite sperimentazioni cliniche sui pazienti, ma l'anakinra, un antagonista del recettore della IL-1, è stato efficace nel prevenire i sintomi che precedono il raffreddamento e, in alcuni pazienti, è stato usato come terapia di mantenimento. Il gene CIAS1 è espresso nei leucociti del sangue periferico e nei condrociti e codifica per la proteina criopirina. Le mutazioni di CIAS1 sono state anche identificate nella sindrome di Muckle-Wells e nella sindrome cronica infantile articolare cutanea neurologica. Esistono diversi laboratori in Europa e Nord America dove è possibile eseguire il sequenziamento di CIAS1. *Autore: Dott. H.M. Hoffman (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare di patologie da mutazioni del gene CIAS1 (CINCA, MWS, FCAS)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. GECCHERINI Isabella, Pr. RAVAZZOLO Roberto

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
AIFP - Associazione Italiana Febbri Periodiche
AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Orticaria solare

ORPHA97230

L'orticaria solare (OS) è una malattia rara fotosensibile difficilmente trattabile, caratterizzata da tumefazione cutanea localizzata, conseguente all'esposizione di pochi minuti alla luce naturale del sole o a fonti di luce che emettono radiazioni ultraviolette. Non sono ancora disponibili le stime della prevalenza o dell'incidenza a livello europeo o mondiale. Sono caratteristici il prurito e la formazione di piaghe, ma sono stati riportati anche altri sintomi come la cefalea, il malessere generalizzato, l'aumento della frequenza cardiaca, l'ipotensione e la sincope. I sintomi scompaiono quasi sempre dopo 24 ore. L'eziologia e la patofisiologia dell'OS non sono state definite con esattezza, anche se la malattia potrebbe essere dovuta a una reazione antigene-anticorpo. L'antigene implicato nella

reazione orticarioide potrebbe essere un fotoprodotto fisiologico che origina nella cute a seguito delle radiazioni UV. Non è stato identificato con certezza il cromoforo responsabile. La risposta del sistema immunitario comporta una reazione foto-allergica, che produce un rilascio di istamina da parte dei mastociti. Il foto-test è uno strumento importante per confermare la diagnosi, stabilire le lunghezze d'onda causali, il dosaggio minimo in grado di indurre le piaghe, la risposta alla terapia. Le principali diagnosi differenziali si pongono con l'eruzione chiara polimorfica (PLE) che, a differenza dell'OS, insorge di solito 2-3 giorni dopo l'esposizione al sole, e il lupus eritematoso tumido (si veda questo termine), che compare circa 8 giorni dopo l'esposizione al sole. Le opzioni terapeutiche comprendono la somministrazione di antistaminici e immunosoppressori, anche se i risultati ottenuti sono spesso insoddisfacenti. Le creme solari a schermo totale non sono sufficienti in quanto la maggior parte dei pazienti è estremamente sensibile agli UVA o alla luce visibile. Nel 2005, la combinazione di diossido di titanio e di bisocitrololo ha ottenuto dall'Unione Europea la designazione di farmaco orfano per il trattamento dell'OS e di altre malattie da fotosensibilità indotte dagli UVA e dalla luce visibile. Il principio apparentemente paradossale dell'"UVA-hardening", attraverso il quale la tolleranza agli UV viene raggiunta attraverso radiazioni terapeutiche ripetute, si è rivelato il trattamento più efficace. Tuttavia, l'esposizione a dosi cumulative elevate di UVA è stata correlata con l'invecchiamento precoce della pelle, e potrebbe contribuire allo sviluppo dei tumori cutanei maligni indotti dagli UV. Al momento sono in fase di sperimentazione nuovi approcci terapeutici e recentemente è stata dimostrata l'efficacia della combinazione di alcuni antistaminici. Considerate nel loro complesso, le diverse opzioni terapeutiche al momento disponibili riescono a migliorare significativamente la qualità della vita delle persone colpite. *Autori: Dott. S.A. Grundmann e Dott. S. Beisert (ottobre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Orticaria - sordità - amiloidosi

Vedere: Sindrome di Muckle-Wells

OSMED, forma eterozigote

Vedere: Sindrome di Weissenbacher-Zweymuller

Ossalosi

Vedere: Iperossaluria

Ossificazione ectopica familiare

ORPHA2762

MIM: 166350

Associazioni

IPOHA - Associazione Italiana per l'Eteroplasia Ossea Progressiva - ONLUS

Osteoartropatia cranica

ORPHA1525

MIM: 259100

Sono stati descritti 4 bambini, comprese tre sorelle, con una rara forma di osteoartropatia apparentemente distinta dalla pachidermoperiostosi. Le caratteristiche salienti erano la clinodattilia delle dita delle mani, l'eruzione cutanea eczematoso, la neoformazione di osso periostale e i difetti delle ossa craniche, associati ad ampie fontanelle. Si tratta probabilmente di una malattia ereditata con modalità autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteoartropatia ipertrofica primitiva o idiopatica

Vedere: Pachidermoperiostosi

Osteocondrite dell'epifisi femorale capitale

Vedere: Malattia di Legg-Calve-Perthes

Osteocondromatosi carpotarsale

ORPHA2767

MIM: 127820

L'ostecondromatosi carpotarsale è una sindrome rara descritta in meno di 10 pazienti; le caratteristiche cliniche principali comprendono la ridotta mobilità delle caviglie e dei polsi, con rigonfiamenti non dolorosi. Le radiografie evidenziano uno sviluppo disorganizzato delle ossa carpal e tarsali, che appaiono ingrandite a contorni irregolari, alcune volte con aspetto frammentato e piccoli punti di ossificazione periferici. Gli arti superiori e inferiori sono di solito interessati contemporaneamente, con lesioni asimmetriche, monolaterali o bilaterali. In un paziente sono stati osservati osteocondromi del ginocchio. Lo sviluppo delle lesioni scheletriche evolve durante la crescita, ma si arresta dopo la pubertà. Le due famiglie note avevano più persone affette su due generazioni, un quadro coerente con una trasmissione autosomica dominante. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteocondromi multipli

Vedere: Esostosi multiple

Osteocondrosi deformante della tibia

Vedere: Malattia di Blount

Osteocondrosi dei condili omerali

Vedere: Malattia di Panner

Osteocondrosi della rotula

Vedere: Malattia di Sinding-Larsen-Johansson

Osteocondrosi dell'epifisi femorale capitale

Vedere: Malattia di Legg-Calve-Perthes

Osteodisplasia policistica lipomembranosa - leucoencefalopatia sclerosante

ORPHA2770

MIM: 221770

Associazioni

Associazione "Laura Fossati" - ONLUS
Associazione Europea contro le Leucodistrofie
Comitato Italiano Progetto Mielina
AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

Osteodisplasia, tipo Melnick-Needles

ORPHA2484

MIM: 309350

L'osteodisplasia tipo Melnick-Needles (MNS) è una malattia rara, che associa alla displasia scheletrica (incurvamento delle ossa lunghe, sclerosi della base del cranio, costole "a nastro"), una facies caratteristica (irsutismo sulla fronte, creste sopraorbitali e occhi prominenti, guance piene e micrognazia marcata). Sono stati descritti circa 50 casi, la maggior parte dei quali è sporadica. La malattia è letale nei maschi, nei quali è stata descritta una embriopatia caratteristica con esoftalmo, onfalocoe-

le e/o malrotazione dell'intestino e importanti anomalie scheletriche (teca cranica sottile, ossa lunghe incurvate, agenesia dei pollici e anomalie della colonna vertebrale). È stata effettuata la diagnosi prenatale in un feto maschio concepito da una madre con MNS. Questa sindrome appartiene al quadro fenotipico della osteodisplasia fronto-oto-palato-digitale, che comprende le sindromi oto-palato-digitale tipo 1 e 2, la MNS e la displasia frontometafisaria. Si tratta di malattie legate all'X, con un fenotipo più lieve nelle femmine eterozigoti; sono tutte dovute a mutazioni nel gene *FLNA*, che codifica per una proteina del citoscheletro, la filamina A. La fisiopatologia della malattia non è ancora nota; la prognosi è variabile e dipende dal sesso e dai segni clinici presenti. Lo sviluppo mentale è normale. Le infezioni dell'orecchio e del torace sono frequenti durante l'infanzia e possono complicarsi con la perdita dell'udito. La presa in carico multidisciplinare deve essere adattata a ogni paziente (ortopedica, otorinolaringoiatrica, pediatrica, consulenza genetica). *Autore: Dott. A. Delahaye (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteodistrofia ereditaria di Albright

ORPHA665

MIM: 103580

L'osteodistrofia ereditaria di Albright (AHO) è una sindrome caratterizzata da aspetti clinici molto eterogenei, con bassa statura, obesità, faccia rotonda, ossificazioni sottocutanee e caratteristico accorciamento o allargamento delle ossa lunghe delle mani e dei piedi (brachidattilia soprattutto del quarto e del quinto raggio), mentre il ritardo mentale è poco comune. Queste caratteristiche somatiche si associano alla resistenza al PTH, l'ormone paratiroideo (sindrome nota come pseudoipoparatiroidismo ipo 1a o PHP 1A), e ad altri ormoni (in particolare l'ormone tiroe-stimolante o TSH). La PHP 1a è caratterizzata da segni clinici di ipoparatiroidismo (ipocalcemia, iperfosforemia) e livelli di PTH elevati, che indicano resistenza all'ormone. I pazienti presentano una ridotta attività biologica della proteina Gs negli eritrociti. L'AHO con deficit di Gs, ma senza resistenza all'ormone, viene definita pseudopseudoipoparatiroidismo (PPHP). La AHO con resistenza ormonale, ma normale attività della Gs, viene definita PHP 1C. La PHP senza AHO (e con livelli normali di attività di Gs) viene di solito classificata come PHP 1b. L'AHO con attività Gs ridotta è dovuta a mutazioni inattivanti eterozigoti del gene *GNAS1*. Questo gene codifica per la subunità α della Gs, la proteina eterotrimerica G che si accoppia ai recettori a sette eliche della membrana plasmatica. La resistenza agli ormoni che si osserva nei pazienti è correlata all'origine parentale della mutazione, in quanto l'allele materno *GNAS1* funzionante ha un ruolo predominante nel prevenire la resistenza all'ormone. *Autori: Dott. M.L. Kottler, Dott. A. Linglart e Prof. J.C. Carel (gennaio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'osteodistrofia ereditaria di Albright

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Diagnosi di citogenetica molecolare della osteodistrofia ereditaria di Albright

Istituto Auxologico Italiano, MILANO
Dr. BESOZZI Marco, Dr. GIARDINO Daniela

Associazioni

Fedra ONLUS

Osteodistrofia ereditaria di Albright - PHP 1A

Vedere: Pseudoipoparatiroidismo, tipo 1A

Osteodistrofia ereditaria di Albright - PPHP 1A

Vedere: Pseudopseudoipoparatiroidismo

Osteodistrofia ereditaria di Albright, tipo 3

Vedere: Delezione 2q37

Osteoectasia familiare

Vedere: Malattia di Paget, forma giovanile

Osteogenesi imperfetta

ORPHA666

MIM: 166200

L'osteogenesi imperfetta (OI) è una malattia genetica caratterizzata da aumento della fragilità scheletrica e diminuzione della massa ossea. La prevalenza è tra 1/10.000 e 1/20.000. L'età alla diagnosi dipende dalla gravità della malattia. Silence ha descritto quattro tipi di OI (1, 2, 3 e 4), mentre Glorieux ha aggiunto altre tre forme (5, 6 e 7). La caratteristica clinica più rilevante, presente in tutti i tipi di OI, è la fragilità scheletrica che si manifesta con fratture spontanee multiple. Il tipo 2 è letale, il tipo 3 è grave, i tipi 4, 5, 6 e 7 sono moderati, il tipo 1 è lieve. Il tipo 1 non causa deformazioni scheletriche ed è caratterizzato da statura normale o poco più bassa, sclere blu e assenza di dentinogenesi imperfetta (DI; si veda questo termine). I pazienti con il tipo 2 presentano alla nascita fratture multiple delle anche e delle ossa lunghe, deformità significative, allargamento delle ossa lunghe, ridotta densità ossea del cranio sulle radiografie e sclere scure. I principali segni del tipo 3 sono statura molto bassa, faccia triangolare, scoliosi grave, sclere grigiastre e DI. I pazienti con tipo 4 hanno una statura poco più bassa, scoliosi lieve-moderata, sclere bianche o grigiastre e DI. Il tipo 5 è caratterizzato da statura poco o moderatamente bassa, dislocazione della testa del radio, mineralizzazione della membrana interossea, callo iperplastico, sclere bianche e assenza di DI. I principali segni del tipo 6 sono statura poco più bassa, scoliosi, accumulo di osteoidi nel tessuto scheletrico, presenza di lamelle ossee a lisca di pesce, sclere bianche, assenza di DI. I pazienti con tipo 7 presentano statura leggermente bassa, omeri e femori corti, sclere bianche e assenza di DI. Nel 95% dei casi, l'OI è dovuta alle mutazioni dei geni COL1A1 (17q21.33) e COL1A2 (7q21.3) che codificano rispettivamente per le catene alfa 1 e alfa 2 del collagene tipo I. La trasmissione è autosomica dominante. Le mutazioni di LEPRE1 (1p34.1) e i difetti di CRTAP (3p22) sono identificati rispettivamente nel 3 e nel 2% delle forme recessive di OI. La diagnosi si basa sui segni clinici scheletrici ed extrascheletrici. Gli esami radiologici rivelano osteoporosi e presenza di ossa simil-wormiane. La densitometria conferma la diminuzione della massa ossea. Le diagnosi differenziali si pongono in utero con la condrodisplasia e l'osteoporosi giovanile idiopatica, la sindrome osteoporosi-pseudoganglioma, le sindromi di Cole-Carpenter e di Bruck (si vedano questi termini), le lesioni non accidentali (fratture multiple senza osteoporosi), l'osteoporosi secondaria a terapia, a malattie metaboliche o a leucemia. Inoltre si deve sempre escludere che le fratture multiple non siano riconducibili a un abuso su un minore. La diagnosi prenatale è possibile con l'ecografia e/o confermata con l'analisi molecolare sugli amniociti o sui villi coriali, quando la mutazione responsabile della malattia è stata identificata nella famiglia. La presa in carico dell'OI è multidisciplinare e coinvolge specialisti ed esperti di medicina, ortopedia, fisioterapia e riabilitazione. I bisfosfonati con potenti proprietà sul riassorbimento dell'osso sono oggi considerati il trattamento di prima scelta per le forme gravi, ma non rappresentano una cura. La prevenzione dei deficit di vitamina D e di calcio è un obiettivo prioritario per tutta la vita del paziente. La presa in carico chirurgica è necessaria per correggere le deformità scheletriche e della colonna e per la prevenzione delle fratture delle ossa lunghe (osteosintesi centro-midollare). La fisioterapia precoce migliora l'autonomia e la valutazione dei deficit motori, riduce il rischio di cadute e incoraggia i pazienti a intraprendere un'attività sportiva. La prognosi funzionale dipende dalla gravità della malattia e dalla qualità della presa in carico. L'attesa di vita dipende dalla gravità delle complicazioni respiratorie associate alle deformità della colonna. *Autore: Dott. V. Forin (maggio 2009)*.

Laboratori:

Diagnosi molecolare dell'osteogenesi imperfetta (geni COL1A1 e COL1A2)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr CALCAGNO Giuseppe, Pr SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dell'osteogenesi imperfetta (geni COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA
Dr SANGIORGI Luca, Dr SGARIGLIA Federica

Diagnosi molecolare dell'osteogenesi imperfetta (geni COL1A1 e COL1A2)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr CORRADI Massimiliano, Dr VENTURI Giacomo

Associazioni

AIAS - Associazione Italiana per l'Assistenza agli Spastici - ONLUS

Fedra ONLUS

ASITOI - Associazione Italiana Osteogenesi Imperfetta

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Osteogenesi imperfetta - accorciamento delle ossa lunghe - sclere bianche

ORPHA91134

MIM: 610915

Questa sindrome è caratterizzata da grave osteoporosi, accorciamento delle ossa lunghe, sclere bianche, viso tondo e torace piccolo a forma di botte. Finora sono stati descritti solo 5 bambini affetti da questa forma grave o letale di malattia ossea. La trasmissione è autosomica recessiva. La sindrome è dovuta alle mutazioni del gene LEPRE1 che codifica per la prolil-3-idrossilasi 1. L'enzima è responsabile dell'idrossilazione del residuo di Prolina986 di collagene di tipo I e sembra rivestire un ruolo fondamentale nello sviluppo osseo. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteogenesi imperfetta - contratture congenite delle articolazioni

Vedere: Sindrome di Bruck

Osteogenesi imperfetta - microcefalia - cataratta

ORPHA2772

MIM: 259410

Questa sindrome è caratterizzata da fratture multiple nel periodo prenatale, microcefalia e cataratta bilaterale. È stata descritta in 3 neonati, tutti nati morti o deceduti poche ore dopo la nascita. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteogenesi imperfetta - retinopatia - crisi epilettiche - ritardo mentale

ORPHA2773

Questa sindrome è caratterizzata da osteogenesi imperfetta, ossa wormiane, atrofia ottica, retinopatia, convulsioni e grave ritardo dello sviluppo. È stata descritta in 2 fratelli nati da genitori consanguinei. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteogenesi imperfetta, tipo 1

ORPHA216796

MIM: 166200

Vedere: Osteogenesi imperfetta

Osteogenesi imperfetta, tipo 2

ORPHA216804

MIM: 166210

Vedere: Osteogenesi imperfetta

Osteogenesi imperfetta, tipo 3

ORPHA216812

MIM: 259420

Vedere: Osteogenesi imperfetta

Osteogenesi imperfetta, tipo 4

ORPHA216820

MIM: 166220

Vedere: Osteogenesi imperfetta

Osteolisi carpotarsale, autosomica recessiva

ORPHA2775

L'osteolisi carpotarsale autosomica recessiva o sindrome da osteolisi di Torg, è un difetto scheletrico descritto in meno di 10 pazienti; le caratteristiche cliniche principali comprendono l'allargamento fusiforme delle dita e le contratture in flessione delle ginocchia, delle anche e dei gomiti. Nei primi anni di vita, la diagnosi può essere orientata dalla presenza di artrite alle mani, ai piedi e alle grandi articolazioni, che mostrano una risposta solo parziale ai farmaci antinfiammatori e dai risultati di laboratorio che sono coerenti con una malattia infiammatoria. Tuttavia, le radiografie evidenziano osteolisi carpale e tarsale, associata a erosioni delle articolazioni interfalangee. I dismorfismi minori associati comprendono il palato ogivale, l'epicanto e l'appiattimento del filtro nasale. In alcuni pazienti sono state riportate lesioni eritematose iperpigmentate. L'allargamento dei metacarpi e dei metatarsi, con assottigliamento della corticale, sono elementi importanti per la diagnosi differenziale con l'osteolisi di Winchester e l'artrite reumatoide giovanile. L'evoluzione clinica della malattia, con peggioramento dell'osteolisi a livello delle dita e l'evoluzione dei segni radiologici (erosione delle ossa tarsali e carpal, progressivo coinvolgimento delle articolazioni interfalangee, allargamento dei metacarpi) nel corso degli anni, orienta la diagnosi verso l'osteolisi di Torg. La causa di questa sindrome non è nota; la trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteolisi massiva

Vedere: Angiomatosi cistica diffusa delle ossa

Osteolisi multicentrica

Vedere: Osteolisi carpotarsale, autosomica recessiva

Osteomielite multifocale ricorrente cronica, forma giovanile

ORPHA2778

MIM: 259680

L'osteomielite multifocale ricorrente cronica forma giovanile è una malattia infiammatoria. Colpisce soprattutto le metafisi delle ossa lunghe, la colonna vertebrale, il bacino e il cingolo scapolare. Tuttavia, le lesioni ossee possono presentarsi in ogni distretto dello scheletro. A livello delle lesioni, non è stato identificato nessun agente infettivo. Sino ad oggi, non è stato pubblicato nessun dato epidemiologico sull'incidenza e sulla prevalenza. Tuttavia, l'incidenza potrebbe essere di 1/1.000.000, valore che rispecchia

il numero dei pazienti osservati. La diagnosi può essere difficile perché il quadro clinico e l'evoluzione della malattia sono soggetti a variazioni importanti tra i diversi pazienti. È stato dimostrato che l'esame istologico non permette da solo di differenziare questa malattia dall'osteomielite acuta o subacuta. È perciò importante fare un approfondito bilancio microbiologico sulla biopsia tissutale, usando anche la tecnica di amplificazione con PCR (reazione a catena della polimerasi). Questa indagine consente di stabilire la diagnosi e di decidere il trattamento più appropriato. Il trattamento di elezione si basa su farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Se le recidive sono comuni si somministrano per via orale steroidi, bifosfonati e azulfidina, con risultati apparentemente efficaci. *Autore: Dott. H. Girshick (marzo 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteonecrosi della testa femorale, forma familiare

Vedere: Necrosi avascolare della testa femorale, forma familiare

Osteopatia striata - sclerosi cranica

ORPHA2780

MIM: 300373

L'osteopatia striata - sclerosi cranica (OSSC) è caratterizzata da strie longitudinali di osteosclerosi nelle ossa lunghe e osteosclerosi dello scheletro craniofaciale, con ispessimento della base cranica. L'associazione tra osteopatia striata, macrocefalia, sclerosi cranica con altre anomalie congenite è stata descritta in meno di 100 pazienti. In circa 12 famiglie, era presente più di una persona affetta su 2 o 3 generazioni. L'osteosclerosi delle ossa lunghe può essere considerata una patologia poco grave, mentre l'osteosclerosi delle ossa craniofacciali può determinare deformazione e diverse disabilità, per la pressione sui nervi cranici (paralisi facciale, sordità, riduzione del campo visivo per restringimento del forame ottico). I pazienti presentano macrocefalia, occipite prominente, bozze frontali, ipertelorismo, radice del naso larga e anomalie del palato. La sclerosi mandibolare e mascellare possono causare problemi dentali e occasionalmente anchilosi dell'articolazione temporo-mandibolare. Sono state osservate anche cardiopatie congenite (difetti del setto interventricolare, stenosi dell'aorta), anomalie vertebrali (scoliosi o spondilolistesi), stenosi anale, anomalie degli arti (piede equino, dita delle mani sottili e lunghe con clinodattilia delle falangi distali) e ritardo mentale lieve. Il fenotipo è variabile. Sono state osservate in alcuni casi la malattia di Hirschsprung, la sequenza di Pierre Robin, la craniostenosi coronale, l'idrocefalo e la laringo-tracheomalacia, che si associano a una prognosi infausta. La fragilità ossea causa fratture multiple delle ossa lunghe e delle costole, di solito a seguito di piccoli incidenti, anche in assenza di un trauma evidente. I pazienti presentano dolore cronico agli arti inferiori, in assenza di fratture e grave cefalea. Lo studio degli alberi genealogici suggerisce un'eredità autosomica dominante, anche se il maggior interessamento del sesso femminile e la più alta morbilità e mortalità tra i maschi, suggeriscono un'eredità dominante legata all'X. La diagnosi si basa sull'esame radiologico, che rileva la presenza di sclerosi cranica, strie longitudinali nelle metafisi delle ossa lunghe, che appaiono allargate, e sclerosi delle costole. Inoltre, sono state osservate anche strie a ventaglio nell'ileo. I parametri ematici sono normali. Nella maggior parte dei casi gravi, la diagnosi prenatale è possibile e si basa sul riscontro di un aumento del diametro biparietale, all'ecografia prenatale. Dal momento che la macrocefalia è verosimilmente il primo segno clinico, la OSSC deve essere posta in diagnosi differenziale con la macrocefalia idiopatica. La consulenza genetica è difficile a causa dell'espressività estremamente variabile. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteopenia - miopia - perdita dell'udito - deficit cognitivo - dismorfismi facciali

ORPHA91133

Questa sindrome è caratterizzata da marcato ipertelorismo, brachicefalia, orecchie anomale, spalle oblique, ipoplasia dello smalto, osteopenia con fratture frequenti, miopia grave, sordità neurosensoriale leggera-moderata e un leggero deficit cognitivo. È stata descritta in 2 fratelli nati da genitori cugini di primo grado. Non sono state rilevate anomalie cromosomiche. La trasmissione sembra essere autosomica recessiva o legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteopetrosi

ORPHA2781

Il termine osteopetrosi (malattia delle "ossa di marmo") descrive un gruppo di malattie rare ereditarie dello scheletro, caratterizzate da un aumento della densità ossea sulle radiografie. L'incidenza totale è difficile da stimare, ma l'osteopetrosi autosomica recessiva (ARO) ha un'incidenza di 1/250.000 neonati, e l'osteopetrosi autosomica dominante (ADO) 1/20.000 neonati. Le malattie con osteopetrosi variano molto nel tipo di presentazione e nella gravità, oscillando tra l'esordio neonatale con complicazioni durante tutta la vita, come l'ipoplasia del midollo osseo (ad esempio ARO classica o "maligna"), alle forme con occasionale riscontro di osteopetrosi sulle radiografie (ad esempio osteoichilosi; si veda questo termine). La ARO classica è caratterizzata da fratture, bassa statura, neuropatie da compressione, ipocalcemia con concomitanti convulsioni tetaniche e pancitopenia durante tutta la vita. La presenza di neurodegenerazione primitiva, deficit intellettivo, coinvolgimento cutaneo e del sistema immunitario, oppure di acidosi tubulare renale può orientare verso le varianti più rare dell'osteopetrosi, mentre l'esordio dei sintomi nella tarda infanzia o durante l'adolescenza, soprattutto quelli scheletrici, con fratture e osteomielite, è tipica della ADO (si veda questo termine). L'osteopetrosi è causata da un difetto dello sviluppo o della funzione degli osteoclasti. Sono state identificate mutazioni patogenetiche in almeno 10 geni, che spiegano circa il 70% di tutti i casi. Queste condizioni possono essere ereditate con modalità autosomica recessiva, dominante o legata all'X; le forme più gravi hanno una trasmissione autosomica recessiva. La diagnosi si basa sulla valutazione clinica e radiografica e può essere confermata dall'analisi del gene, quando disponibile. Quando viene posta la diagnosi di una osteopetrosi primitiva, è importante differenziare i diversi sottotipi. È indispensabile effettuare una diagnosi corretta, per potere prevedere la storia naturale della malattia, fornire trattamenti specifici, quando disponibili, e offrire una consulenza mirata sul rischio di ricorrenza e sulle possibilità di diagnosi prenatale delle forme gravi. Le diagnosi alternative si pongono con la fluorosi, l'avvelenamento da berillio, piombo e bismuto, la mielofibrosi, la malattia di Paget (forma sclerosante), alcune neoplasie (linfoma, metastasi osteoblastiche). Il trattamento delle osteopetrosi è in larga misura sintomatico, anche se il trapianto di cellule staminali ematopoietiche viene utilizzato nelle forme più gravi con perdita di midollo osseo e, al momento, offre le migliori possibilità di sopravvivenza a lungo termine per i pazienti. Le forme infantili gravi si associano a una riduzione delle attese di vita e la maggior parte dei bambini non trattati muore entro la prima decade per ipoplasia midollare. L'aspettativa di vita nelle forme a esordio nell'età adulta è normale. È atteso che la migliore comprensione della patogenesi molecolare di queste malattie potrà identificare nuovi bersagli terapeutici. *Autori: Dott. Z. Stark e Dott. R. Savarirayan (Febbraio 2009)*. Tratto da Osteopetrosis. Orphanet J Rare Dis. 2009; 4:5.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'osteopetrosi

CNR Istituto Tecnologie Biomediche, SEGRATE (MI)

Dr. VILLA Anna

Osteopetrosi autosomica dominante, tipo 2

Vedere: Osteopetrosi di Albers-Schönberg

Osteopetrosi con acidosi tubulare renale

ORPHA2785

MIM: 259730

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'osteopetrosi dovuta al deficit di carbonico anidrasi 12

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio - Università "Magna Graecia" di Catanzaro, CATANZARO

Dr. BONAPACE Giuseppe, Dr. CONCOLINO Daniela,

Dr. MORICCA Maria Teresa

Osteopetrosi con displasia neuroassonale, forma infantile

ORPHA85179

MIM: 600329

Questa sindrome è caratterizzata da osteopetrosi, agenesia del corpo calloso, atrofia cerebrale e ipoplasia dell'ippocampo. È stata descritta in una coppia fratello-sorella, nati da genitori caucasici non consanguinei. I bambini sono morti rispettivamente all'età di 1 anno e a 9 mesi. Sono stati descritti numerosi altri casi di associazione tra la distrofia assonale e l'osteopetrosi. L'eziologia non è nota. È stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteopetrosi di Albers-Schönberg

ORPHA53

MIM: 166600

Le osteopetrosi rappresentano un gruppo eterogeneo di osteopatie ereditarie autosomiche, che hanno in comune un addensamento scheletrico anomalo generalizzato, dovuto a un difetto di riassorbimento osteoclastico. L'osteopetrosi di Albers-Schönberg, o osteopetrosi autosomica dominante tipo 2, rappresenta una delle quattro forme di osteopetrosi umane identificate con chiarezza. La sua prevalenza è circa 1/100.000. Il 20-40% dei casi è clinicamente asintomatico. La sintomatologia clinica comprende fratture, causate da traumi minimi, paralisi dei nervi cranici (sordità, paresi facciali), osteomielite mandibolare, dolori ossei cronici. L'esame radiologico è sufficiente a formulare la diagnosi, in quanto evidenzia ipercondensazione dell'osso, generalizzata e segmentaria, aspetti del tipo "osso nell'osso", a livello delle creste iliache e, qualche volta, delle epifisi, aspetto delle "vertebre a sandwich" (corpi vertebrali addensati e spessi), aumento della densità della base del cranio e ispessimento dello strato corticale delle ossa lunghe. La densità dell'osso è estremamente elevata con uno Z-score compreso tra +3 e +8 (rachide lombare e collo del femore). Il trattamento è ancora sintomatico, sebbene sia stata recentemente identificata l'anomalia genetica. Si tratta di una mutazione del gene codificante per il canale del cloro 7 (ClC7) implicato nell'acidificazione del compartimento di riassorbimento dell'osteoclasta. *Autore: Dott. O. Benichou (giugno 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteopetrosi intermedia

ORPHA210110

MIM: 611497

Le osteopetrosi rappresentano un gruppo eterogeneo di osteopatie ereditarie autosomiche caratterizzate da un aumento generalizzato della densità ossea dovuto a un difetto del riassorbimento osteoclastico. L'osteopetrosi recessiva di

gravità intermedia è una delle quattro forme di osteopetrosi umana che sono state individuate con certezza. Questa forma è estremamente rara e ne sono stati descritti circa 50 casi. Si presenta con la seguente triade classica: aumento diffuso della densità ossea, acidosi tubulare distale e calcificazioni cerebrali. Occasionalmente sono presenti anche fratture causate da traumi minimi, ritardo staturale-ponderale e/o mentale e arti deformati (in particolar modo, il ginocchio valgo). La malattia è dovuta a una mutazione del gene dell'anidrasa carbonica tipo 2 (AC 2). L'assenza ereditaria di AC 2 è all'origine dell'aumento diffuso della densità ossea (ruolo chiave nel riassorbimento osseo), ma anche dell'acidosi tubulare distale (attività tubulare). Il trattamento dell'acidosi consiste in un'alcalinizzazione generale. *Autore: Dott. O. Benichou (settembre 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteopetrosi intermedia, autosomica recessiva

Vedere: Osteopetrosi intermedia

Osteopetrosi maligna, autosomica recessiva

ORPHA667

MIM: 259700

L'osteopetrosi maligna autosomica recessiva è una malattia congenita rara del riassorbimento dell'osso, caratterizzata da un aumento generalizzato della densità dello scheletro. L'incidenza è stimata in 1/00.000 nati vivi. L'osteopetrosi è stata osservata nella maggior parte dei gruppi etnici, anche se, trattandosi di una malattia molto rara, si osserva più spesso all'interno di popolazioni a elevato tasso di inincrocio. I segni tipici della malattia durante la vita fetale o nella prima infanzia consistono nell'insufficienza midollare, nelle fratture e nel deficit visivo. È causata dall'incapacità degli osteoclasti di riassorbire l'osso immaturo, che produce un restringimento del midollo osseo e segni clinici di deficit midollare. Si associa a epatosplenomegalia secondaria a ematopoiesi extramidollare compensatoria. Il mancato rimodellamento dell'osso causa un restringimento dei forami dei nervi cranici e una compressione nervosa secondaria, soprattutto del nervo ottico. A livello anatomopatologico, persiste la spugnosa primitiva e sono presenti nuclei di cartilagine calcificata all'interno dell'osso. Il rimodellamento anomalo dell'osso primitivo nell'osso lamellare produce un osso fragile, soggetto a fratture. Una forma rara della malattia si associa a una disfunzione grave del sistema nervoso centrale. La trasmissione dell'osteopetrosi maligna infantile è autosomica recessiva. La malattia è eterogenea. Più del 50% dei casi è dovuto a mutazioni nel gene TCIRG1 e il 10% a mutazioni nel gene OSTM1. La diagnosi si basa sui criteri clinici e radiologici. La biopsia ossea è in grado di confermare la diagnosi, ma di solito non è necessaria. L'osteopetrosi a esordio infantile deve anche essere differenziata dalla forma autosomica dominante dell'adulto, che è meno grave, e dalla sindrome da deficit di anidrasa carbonica 2, associata ad acidosi tubulare renale e osteopetrosi meno grave. È necessario offrire alle famiglie la consulenza genetica per spiegare le implicazioni dell'eredità autosomica recessiva della malattia. La diagnosi prenatale può essere eseguita con l'ecografia alla fine del secondo semestre, ma, se possibile, è raccomandata la diagnosi molecolare, che può essere effettuata attorno alla 11-13^a settimana di amenorrea, sul trofoblasto. I pazienti necessitano di emotrasfusioni, terapia antifettiva e trattamenti mirati per i disturbi della visione e dello sviluppo. Il trapianto di midollo osseo può attenuare i sintomi della malattia, ma deve essere eseguito precocemente, per limitare le lesioni al nervo ottico. La prognosi è spesso abbastanza soddisfacente, quando il trapianto di midollo viene attuato precocemente. *Autore: Dott. C.J. Wilson (ottobre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'osteopetrosi

CNR Istituto Tecnologie Biomediche, SEGRATE (MI)

Dr. VILLA Anna

Osteoporosi giovanile

Vedere: Osteoporosi giovanile idiopatica

Osteoporosi giovanile idiopatica

ORPHA85193

MIM: 259750

L'osteoporosi giovanile idiopatica (IJO) è una malattia da demineralizzazione primitiva dell'osso, caratterizzata da dolore al dorso e agli arti, difficoltà nella deambulazione, fratture multiple ed evidenza radiologica di osteoporosi. La prevalenza esatta non è nota, anche se finora sono state descritte diverse centinaia di casi. L'esordio di solito avviene in epoca prepuberale, tra gli 8 e i 12 anni. Il primo segno dell'IJO è di solito il dolore nella parte bassa della schiena, alle anche e ai piedi. Può insorgere dolore alle ginocchia e alle caviglie, cifosi, perdita di peso e torace infossato. Sono comuni la riduzione della densità dell'osso, il collasso vertebrale e le fratture metafisarie da compressione delle ossa lunghe. L'eziologia non è nota. La diagnosi si basa sul quadro clinico, gli esami radiologici dello scheletro e della densità ossea (assorbimetria a raggi X a doppia energia, assorbimetria a doppio fotone e tomografia computerizzata quantitativa). L'osteogenesi imperfetta (si veda questo termine) costituisce la principale diagnosi differenziale. La presa in carico ha l'obiettivo di proteggere la colonna dorsale e le altre ossa dalle fratture. Sono assolutamente raccomandati la fisioterapia, l'esercizio (ad esclusione di quelli con sollevamento di pesi) e gli altri interventi di supporto. Non è disponibile una strategia terapeutica consolidata. Le terapie a base di calcio e/o vitamina D, fluoridi, calcitonina e bisfosfonati (nei casi gravi e a lungo decorso) sono efficaci. La malattia è autolimitante e si risolve spontaneamente dopo la pubertà. Raramente, nei casi gravi, si può sviluppare una disabilità permanente (cifoscoliosi e coste deformi). *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteoporosi - ipopigmentazione oculocutanea

ORPHA2786

MIM: 601220

Questa sindrome è caratterizzata da osteoporosi e ipopigmentazione oculocutanea congenita. Sono stati descritti 3 casi. Si trasmette con modalità autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteoporosi - macrocefalia - cecità - iperlassità

ORPHA2787

Questa sindrome è caratterizzata da osteoporosi, macrocefalia, brachitelefalangia e iperestensibilità delle articolazioni. Sono stati osservati anche amaurosi congenita e ritardo mentale. La sindrome è stata descritta in 3 persone della stessa famiglia. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteoporosi - pseudoglioma

ORPHA2788

MIM: 259770

La sindrome osteoporosi - pseudoglioma è una malattia estremamente rara, a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da cecità congenita o a esordio nell'infanzia, osteoporosi grave a esordio giovanile e fratture spontanee. Altri segni clinici comprendono la microftalmia, le anomalie dell'i-

ride, del cristallino o del corpo vitreo, la cataratta, la bassa statura, la microcefalia, la lassità articolare, il ritardo mentale e l'ipotonìa. La prevalenza stimata è di 1/2.000.000. La malattia è causata da mutazioni nel gene della proteina 5, correlata al recettore delle lipoproteine a bassa densità (LRP5). *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Osteopsatirosi

Vedere: Osteogenesi imperfetta

Osteosarcoma

ORPHA668

MIM: 259500

L'osteosarcoma è un tumore maligno primitivo dello scheletro caratterizzato dalla formazione diretta di osso immaturo e di tessuto osteoide nelle cellule tumorali. L'osteosarcoma classico è un tumore raro (0,2% di tutti i tumori maligni) altamente maligno con un'incidenza stimata 3/1.000.000/anno. L'osteosarcoma si manifesta soprattutto nelle ossa lunghe e raramente nei tessuti molli. L'età d'esordio varia dai 10 ai 25 anni. Sono usate radiografie piane, la TAC, la risonanza magnetica, l'angiografia e la scintigrafia ossea dinamica per la diagnosi, per la valutazione dell'estensione del tumore e per prendere decisioni sul tipo di intervento chirurgico da effettuare e se necessario, sul tipo di ricostruzione richiesta. In passato, tutti i pazienti affetti da osteosarcoma venivano sottoposti ad amputazione ma il tasso di guarigione era inferiore al 10% e quasi tutti i pazienti morivano entro un anno dalla diagnosi. Al momento la percentuale dei pazienti curati varia dal 60 al 70% per gli osteosarcomi localizzati precocemente (80% dei casi) e trattati in centri specializzati nei tumori ossei con la chemioterapia pre- e postoperatoria associata alla chirurgia. La chirurgia è conservativa (recupero dell'arto) in oltre il 90% dei pazienti. La prognosi è più grave (tasso di guarigione di circa il 30%) per i tumori localizzati nello scheletro assiale e nei pazienti con metastasi già all'esordio. *Autore: Prof. P. Picci (gennaio 2007)*. Tratto da Osteosarcoma (Osteogenic sarcoma). Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:6.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Osteosarcoma - anomalie degli arti - macrocitosi eritrocitaria

Vedere: Sindrome OSLAM

Osteosclerosi autosomica dominante, tipo Stanescu

Vedere: Disostosi, tipo Stanescu

Osteosclerosi di Stanescu

Vedere: Disostosi, tipo Stanescu

Osteosclerosi - ittiosi - insufficienza ovarica precoce

ORPHA75325

MIM: 609993

Questa sindrome è caratterizzata da displasia ossea sclerosante, ittiosi volgare e menopausa precoce. La displasia dell'osso interessa tutte le regioni metafisarie e diafisarie delle ossa lunghe, del cranio e i metacarpi. È stata descritta in 3 sorelle adulte, che presentavano gonfiore agli arti e, occasionalmente, lieve dolore alle gambe. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Otosclerosi, forma familiare

ORPHA2794

MIM: 166800

L'otosclerosi è una distrofia ossea localizzata all'orecchio interno e medio. La prevalenza dell'otosclerosi sintomatica è stimata tra 0,1 e 0,5% nella popolazione degli Stati Uniti e dell'Europa occidentale. Pertanto, non si tratta di una malattia rara. Nel 50% dei casi, la malattia è familiare. La prevalenza dell'otosclerosi è più bassa nella popolazione cinese, giapponese e dell'America latina ed è ancora più bassa nella popolazione nera. La diagnosi è generalmente effettuata negli adulti che hanno tra i 30 e i 50 anni, con una predominanza nelle donne di 2:1. L'otosclerosi è rara prima dei 5 anni. Le lesioni riguardano, in un ordine di frequenza crescente, la parte anteriore della finestra ovale, la staffa, la finestra tonda e l'osso attorno alla coclea. Durante la fase attiva della malattia, si osserva un aumento dell'assorbimento osseo associato a un'infiammazione. Nella maggior parte dei casi, le orecchie sono colpite bilateralmente. A uno stadio iniziale, la mobilità delle staffe è ridotta da un'anchilosi stapedovestibolare che deteriora la trasmissione del suono e causa sordità di conduzione. In seguito, la malattia colpisce la coclea e provoca sordità neurosensoriale. La malattia si presenta tipicamente come una sordità di conduzione progressiva. Durante la gravidanza può presentarsi un deterioramento rapido. L'otoscopia è normale. La perdita dell'udito può accompagnarsi a un ronzio auricolare e a problemi dell'equilibrio. L'eziologia della malattia resta sconosciuta. Si tratta probabilmente di una malattia multifattoriale. Nei casi familiari, si osserva una trasmissione autosomica dominante a penetranza ridotta (40%). Sono stati individuati diversi loci genetici associati ai casi familiari. I geni candidati codificano per proteine della matrice ossea o per enzimi implicati nella loro sintesi, come anche per proteine del sistema immunitario. Attualmente si studia il ruolo dell'infezione causata dal virus del morbillo come fattore scatenante. L'audiometria è il metodo diagnostico principale e mostra la sordità di conduzione o mista con l'abolizione dei riflessi stapediali. La TAC permette di rilevare le lesioni (situate nelle zone descritte precedentemente) mettendo in evidenza le regioni a densità bassa e permette di eliminare le diagnosi differenziali. Queste comprendono le malformazioni minori degli ossicini che si traducono in sordità di conduzione con otoscopia normale, nella malattia di Paget e nell'osteogenesi imperfetta (malattia di Lobstein), responsabile di anchilosi stapedovestibolare. Dopo la diagnosi di un caso indice, deve essere eseguita un'audiometria, con la valutazione dei riflessi stapediali nei genitori, nei fratelli e nei pazienti dopo i 20 anni. La progressione della sordità è lenta e si produce per gradi. La sordità è raramente profonda e deve essere rapidamente corretta durante il periodo di follow-up. La sordità di conduzione può essere corretta con un intervento chirurgico o con l'uso di protesi acustiche. La componente neurosensoriale è gestita tramite l'uso di protesi acustiche o di impianti cocleari, in base alla gravità. È stato osservato che il floruro di sodio permette di rallentare la progressione delle lesioni e della sordità neurosensoriale. *Autore: Dott. A. Bozorg Grayeli (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ovaie resistenti all'ormone follicolo-stimolante

Vedere: Disgenesia gonadica 46,XX

Ovaio policistico - disfunzione dello sfintere uretrale

ORPHA2795

Questa sindrome è caratterizzata da ritenzione urinaria e

svuotamento incompleto della vescica, associati ad anomalie elettromiografiche. È stata descritta in 33 donne, 14 delle quali con ovaio policistico. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Oxicefalia isolata

ORPHA63440

MIM: 123100

L'oxicefalia isolata è una forma tardiva di craniosinostosi non sindromica, caratterizzata dalla fusione prematura delle suture coronali e sagittali e, occasionalmente, anche delle suture lambdoidee. La crescita compensatoria nella regione della fontanella anteriore fa assumere al cranio una forma appuntita e conica. La prevalenza non è nota. La malattia viene diagnosticata mediamente verso i 6 anni. È comune l'aumento della pressione endocranica (in oltre il 60% dei casi), che causa spesso complicazioni oculari (edema della papilla) e ritardo mentale moderato-grave. La malformazione tipo Chiari 1 viene diagnosticata con la RMN. L'eziologia della malattia non è nota. L'oxicefalia isolata è di solito sporadica, ma sono stati osservati anche casi familiari. La diagnosi si basa sugli esami clinici, radiografici e TAC 3D del cranio. Per la conferma della diagnosi deve essere presente alla risonanza magnetica la malformazione Chiari 1 e

la positività all'esame oculare. L'oxicefalia può costituire anche il segno clinico di accompagnamento di alcune sindromi (ad esempio sindrome di Crouzon, sindrome di Pfeiffer; si vedano questi termini). Le forme sindromiche si distinguono da quelle non sindromiche per l'assenza, in queste ultime, delle anomalie facciali e degli arti. Per ridurre la pressione endocranica e stabilizzare lo sviluppo mentale è necessario eseguire un intervento di espansione cranica (avanzamento fronto-orbitario), durante l'infanzia, subito dopo la diagnosi clinica. Se non viene trattato in maniera appropriata, il deficit intellettivo può peggiorare progressivamente. L'edema della papilla, secondario all'aumento della pressione endocranica, scompare di solito nella fase postoperatoria. Dopo l'intervento la pressione endocranica si normalizza e, nella maggior parte dei casi, il deficit intellettivo si stabilizza. Tuttavia, nei pazienti affetti da oxicefalia è in genere necessario un secondo intervento, a differenza di quanto si verifica nei casi di craniosinostosi secondari all'alterazione di una singola sutura. *Autori: Dott. D. Renier e Dott. J. Bonaventure (dicembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Oxicefalia non sindromica

Vedere: Oxicefalia isolata

P

Pachidermia plicaturata del cuoio capelluto

ORPHA671

La pachidermia plicaturata del cuoio capelluto è un nevo gigante del cuoio capelluto, caratterizzato da ipertrofia e ispessimento della cute del cuoio capelluto, che assume un aspetto plissettato, con pieghe cutanee profonde, cerebriformi. La pachidermia con plicatura primitiva e isolata del cuoio capelluto, geneticamente determinata, si associa di solito a un ritardo mentale importante. Non deve essere confusa con la pachidermoperiostosi con plicatura del viso e delle estremità, che si associa, tra l'altro, al coinvolgimento del cuoio capelluto. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pachidermia vorticellata del cuoio capelluto

Vedere: Pachidermia plicaturata del cuoio capelluto

Pachidermoperiostosi

ORPHA2796

MIM: 167100

La pachidermoperiostosi (PDP) è una malattia rara ereditaria, caratterizzata da ippocratismo digitale e neoformazione ossea sottoperiostale, associata a dolore, poliartrite, cutis verticis gyrata, seborrea, iperidrosi. L'incidenza della malattia non è nota. La PDP è spesso familiare e si manifesta soprattutto nei maschi. Si ritiene che la trasmissione sia autosomica dominante con penetranza variabile; sono state anche riportate forme autosomiche recessive. Il gene-malattia della forma recessiva è HPGD che codifica per la 15-idrossiprogastandina deidrogenasi tipo 1. Sono descritte tre forme di PDP: completa, incompleta e mista. La PDP si manifesta in particolare con sintomi dermatologici (pachidermia, ispessimento e corugamento dei lineamenti facciali, ippocratismo digitale, cutis verticis gyrata, seborrea, edema, iperidrosi) e sintomi reumatologici (fusione articolare, artrite, acro-osteolisi, ossificazione periostale). I sintomi reumatologici possono essere attenuati con i farmaci antinfiammatori non steroidei, i corticosteroidi o la colchicina. Il miglioramento clinico dei sintomi dermatologici è stato ottenuto con i retinoidi. La chirurgia plastica può essere utile per le complicazioni facciali. È stata tentata con successo la riduzione chirurgica dell'ippocratismo digitale. *Autori: Dott. M. Auger e Prof. Stavrianeas (aprile 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pachigiria - epilessia - ritardo mentale - dismorfismi

ORPHA94084

MIM: 606155

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra pachigiria, epilessia, ritardo mentale e dismorfismi facciali. Sono stati descritti 10 pazienti, che presentano edema della faccia, restringimento del cranio a livello della fronte, sopracciglia arcuate, ptosi bilaterale, trigonocefalia, ipertelorismo con ampia radice e sella nasale, bocca larga con labbro superiore sottile e labbro inferiore anteverso, incisivi centrali superiori prominenti, orecchie ipoplasiche ruotate posteriormente e palato ogivale. L'epilessia complessa compare nella prima infanzia, insieme al ritardo mentale. La trasmissione è probabilmente legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pachionichia congenita

ORPHA2309

MIM: 167200

La pachionichia congenita (PC) è una rara genodermatosi che colpisce le unghie ed altri tessuti ectodermici ed è caratterizzata da differenti caratteri clinici che realizzano due quadri principali: la sindrome di Jadassohn-Lewandowsky e la sindrome di Jackson-Lawler. La PC è di solito ereditata come carattere autosomico dominante. La sola classificazione clinica non rende agevole la classificazione nella maggior parte dei pazienti. È stato infatti riconosciuto come l'analisi genetica molecolare renda più agevole la distinzione clinica dei diversi sottotipi basata solo sul fenotipo presente. *Autore: Prof. M. Caproni (novembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

PAF

Vedere: Insufficienza pura del sistema autonomo

Palatoschisi

ORPHA2014

MIM: 119540

La palatoschisi può essere completa o incompleta, mono- o bilaterale. La forma incompleta colpisce generalmente la parte posteriore del palato e spesso si manifesta senza labioschisi. Quando la palatoschisi colpisce solo la parte anteriore del palato, è quasi sempre associata a labioschisi. Le palatoschisi complete e bilaterali sono quasi sempre associate a labioschisi bilaterale. Le schisi sottomuose sono quei difetti in cui una membrana mucosa unisce i segmenti. Possono essere poco evidenti e non subito diagnosticabili. È stato suggerito che le schisi a forma di V rappresentino malformazioni primarie, mentre quelle a forma di U derivino dall'interferenza della lingua nella chiusura del palato. La micrognazia è di solito il difetto primitivo che spinge la lingua nel nasofaringe. Singole mutazioni geniche sono responsabili del 20% delle palatoschisi, mentre il 2% è causato da anomalie cromosomiche. Gli altri casi seguono l'eredità multifattoriale. La prevalenza media registrata della palatoschisi in Europa è 5,89/10.000 nati (compresi i nati vivi, i nati morti e le interruzioni di gravidanza dopo diagnosi prenatale). *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2005)*.

Associazioni

ASM - Associazione Italiana per lo Studio delle Malformazioni - ONLUS

Palatoschisi - bassa statura - anomalie delle vertebre

ORPHA2015

È stata descritta in un adulto e in suo figlio una peculiare associazione di difetti con lieve ritardo mentale. Entrambi avevano una facies peculiare con schisi palatina, bassa statura, collo corto e anomalie vertebrali. La facies era lievemente asimmetrica con epicanto interno, naso piccolo, narici anteverse, orecchie a basso impianto e retrorotate, labbro superiore sottile e micrognazia. Le mani e le dita erano piccole con linea delle quattro dita. Entrambi presentavano sinostosi delle vertebre a livello cervicale. L'unica famiglia descritta mostrava probabilmente una trasmissione autosomica dominante. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Palatoschisi - coloboma - sordità

Vedere: Sindrome di Abruzzo-Erickson

Palatoschisi - difetto cardiaco - anomalie dei genitali - ectrodattilia

ORPHA2008

MIM: 600460

Un insieme di malformazioni consistenti soprattutto in ectrodattilia, labio- e/o palatoschisi, cardiopatie congenite, anomalie dei genitali e ritardo mentale è stato descritto finora in 5 bambini (4 maschi e 1 femmina) in 3 famiglie. L'ectrodattilia è una schisi della mano, occasionalmente associata a sindattilia delle dita II-III; la schisi facciale può essere una palatoschisi mediana o una labiopalatoschisi laterale. Sono presenti di solito anche altri segni dismorfici: ipertelorismo, occhi prominenti, radice nasale ampia, orecchie malformate. In uno dei pazienti è stata riportata opacità corneale. I difetti cardiaci congeniti sono eterogenei: difetto del setto ventricolare semplice, anomalia cardiaca complessa con difetto del setto atriale e cuore sinistro ipoplasico, oppure coartazione dell'aorta. Le anomalie dei genitali erano presenti in alcuni dei pazienti e comprendevano ipospadia con micropene ed ectopia testicolare. Il ritardo della crescita era costante ed è stato osservato ritardo dello sviluppo neuropsicologico in due bambini, sopravvissuti sufficientemente a lungo, che presentavano alla risonanza magnetica lieve atrofia cerebrale e un allargamento della cisterna magna: 3 di questi 5 bambini sono morti nelle primissime settimane di vita, a causa della cardiopatia. Questa sindrome si distingue dalla sindrome EEC perché non sono stati riportati segni ectodermici (ad esempio è presente idrosi cutanea). È probabile che si tratti di una malattia autosomica recessiva, perché in un caso i genitori erano sani e consanguinei e in altre due famiglie erano presenti due fratelli affetti. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pancitopenia di Fanconi

Vedere: Anemia di Fanconi

Pancreatite acuta ricorrente

ORPHA64740

La pancreatite acuta ricorrente (PAR) è caratterizzata da attacchi ripetuti di pancreatite acuta (PA), ovvero un processo infiammatorio acuto del pancreas che coinvolge variabilmente altri tessuti adiacenti o organi distanti. La prevalenza stimata della PAR è circa 1/10.000; la malattia colpisce in particolare i maschi attorno ai 40 anni. Tuttavia, l'incidenza esatta non è nota, data la variabilità geografica, eziologica e diagnostica. I segni clinici più comuni sono i dolori acuti nella regione superiore dell'addome, che presentano un esordio brusco, nausea e vomito, con addome ed epigastrio trattabili. I sintomi possono essere sfumati (con risoluzione entro pochi giorni) o gravi (associati a insufficienza multiorgano e/o complicazioni locali, comprese le necrosi, le infezioni, le pseudocisti o gli ascessi, associati a un elevato tasso di mortalità). La PAR ha diverse cause scatenanti e, tra le più frequenti, l'assunzione di alcol e la colelitiasi; in secondo ordine vengono le cause alimentari, l'ipertriglicemia, le infezioni delle vie biliari, i difetti congeniti, l'ostruzione duodenale, i farmaci e i tumori. Nel 10-40% dei pazienti l'eziologia non è nota e la PAR viene identificata come "idiopatica" (PARI). Alcuni polimorfismi genetici svolgono un ruolo importante nella PARI. È stato osservato che la disfunzione dello sfintere di Oddi è responsabile di circa un terzo dei casi di PARI. La diagnosi si basa sull'anamnesi, sull'esame obiettivo, sui marcatori sierologici e sulle evidenze fornite dalla diagnostica per immagini, attraverso l'ultrasonografia addominale, la tomografia computerizzata (TC), la colangiopancreatografia retrograda endoscopica

(CPRE) e, più recentemente, la colangiopancreatografia in risonanza magnetica (CPRM). Gli episodi di PA sono trattati con un protocollo standardizzato, indipendentemente dall'eziologia. La presa in carico medica è di supporto e comprende la somministrazione di analgesici, liquidi per endovena e la correzione delle alterazioni metaboliche ed elettrolitiche. L'assunzione orale di alimenti deve essere interrotta e devono essere trattate le complicazioni vascolari, renali e respiratorie. È necessario intervenire chirurgicamente nel caso di necrosi pancreatiche infette e di pancreatite litisiaca. Attualmente, non sono disponibili terapie utili a prevenire la ricorrenza della PAR. La PAR può evolvere in pancreatite cronica e si associa a una morbilità significativa e al deterioramento della qualità della vita. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pancreatite cronica familiare

ORPHA676

MIM: 167800

La pancreatite cronica familiare (PCF) è una forma molto rara di pancreatite infantile cronica. Non esistono dati certi sull'incidenza e sulla prevalenza della PCF e neppure della pancreatite cronica nei bambini. Fatta eccezione per un esordio più precoce e una progressione più lenta, l'evoluzione clinica, le caratteristiche morfologiche e i risultati di laboratorio della PCF non sono diversi rispetto a quelli della pancreatite cronica alcolica, la forma più comune di pancreatite cronica. Il quadro clinico è altamente variabile e comprende dolori addominali cronici, difetti della funzione del pancreas endocrino ed esocrino, nausea, vomito, difficoltà digestive, diabete, pseudocisti, occlusione del dotto biliare e del duodeno e tumore del pancreas. Molti pazienti hanno una malattia sfumata. Le mutazioni del gene PRSS1, che codifica per il tripsinogeno cationico, svolgono un ruolo patogenetico nella pancreatite cronica. È stato dimostrato che le mutazioni di PRSS1 aumentano la conversione autocatalitica del tripsinogeno in tripsina attiva e questo causa probabilmente l'attivazione intrapancreatica prematura del tripsinogeno, che disturba l'equilibrio intrapancreatico delle proteasi e degli inibitori. Sono stati individuati altri genimutazioni per la pancreatite cronica (idiopatica ed ereditaria), come il tripsinogeno anionico (PRSS2), l'inibitore della serina proteasi, Kazal di tipo 1 (SPINK1) e il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR). La mutazione più comune nel gene SPINK1 è N34S. I dati funzionali di N34S SPINK1 indicano che fattori diversi da questa mutazione possono spiegare la predisposizione alla pancreatite cronica. I criteri diagnostici e la terapia della PCF sono simili a quelli della pancreatite cronica secondaria ad altre cause. L'esame genetico deve essere eseguito solo su pazienti selezionati accuratamente, utilizzando il sequenziamento diretto del DNA. La diagnosi prenatale non è raccomandata. Il trattamento è finalizzato a trattare il dolore, la cattiva digestione, il diabete, le pseudocisti, l'ostruzione del dotto biliare e del duodeno. La prognosi non è nota. Il rischio di tumore pancreatico nei pazienti affetti da PCF è elevato e pertanto devono essere eliminati tutti i fattori di rischio associati alla pancreatite cronica. *Autori: Dott. J. Rosendahl, Dott. H. Bodeker, Dott. J. Mossner e Dott. N. Teich (gennaio 2007)*. Tratto da Hereditary chronic pancreatitis. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:1.

Laboratori

Diagnosi molecolare della pancreatite cronica familiare (geni PRSS1 e SPINK1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Pr. ANDRIULLI Angelo, Sig.ra GENTILE Annamaria, Dr. PIEPOLI Ada

Diagnosi molecolare della pancreatite cronica familiare (geni PRSS1 e SPINK1)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare della pancreatite cronica familiare (geni SPINK1, CFTR, PRSS1)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. ARDUINO Carlo, Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Pancreatoblastoma

ORPHA677

Il pancreatoblastoma è un rarissimo tumore pancreatico del bambino. Nei pazienti il dolore addominale insorge tardivamente mentre è spesso presente una massa palpabile all'epigastrio. L'ostruzione meccanica della parte superiore del duodeno e del contorno gastrico da parte del tumore della testa del pancreas può associarsi a vomito, ittero ed emorragia gastrointestinale, ridotto apporto nutrizionale e perdita di peso. In genere, l'imaging preoperatorio con ultrasuoni, la TAC e/o la risonanza magnetica suggeriscono una corretta diagnosi di pancreatoblastoma. I livelli sierici di alfa-fetoproteina (AFP) costituiscono spesso un utile marker del tumore e possono essere predittivi della risposta alla chemioterapia. In alcuni casi, i livelli di lattato deidrogenasi (LDH) sono elevati. La presa in carico iniziale richiede una biopsia aperta e/o, dove possibile, la resezione chirurgica completa. Le risposte alla chemioterapia variano nei diversi pazienti. È consigliata la radioterapia locale, quando c'è evidenza di residui micro- o macroscopici della lesione, ma è di solito riservata alle recidive. La sopravvivenza complessiva non è inferiore all'80% nei bambini con tumori completamente resecabili alla diagnosi. Al contrario, le prospettive di vita per i bambini con malattia metastatizzata, di solito al fegato o allo scheletro, sono infuiste. *Autore: Dott. B. Brennan (agosto 2004)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

PANDAS

ORPHA66624

L'acronimo PANDAS (in inglese Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with a group A beta-hemolytic streptococcal infection) definisce alcune malattie neuropsichiatriche autoimmuni pediatriche associate a infezioni da streptococco beta-emolitico gruppo A, che si presentano in un sottogruppo di bambini affetti da disturbi ossessivo-compulsivi (OCD, Obsessive-Compulsive Disorder) e/o tic. La prevalenza non è nota. Circa il 10-25% dei bambini affetti da OCD (la prevalenza degli OCD è stimata in circa 2% della popolazione generale) presenta i criteri delle PANDAS. Il rapporto maschi/femmine è 2,6:1. I criteri diagnostici sono presenza di OCD e/o tic, esordio precoce (prima della pubertà), insorgenza improvvisa e drammatica dei sintomi, associazione tra infezioni streptococciche ed episodi di remissione-recidiva dei sintomi neuropsichiatrici (iperattività motoria o movimenti involontari, compresi i movimenti tipo corea o tic). L'aggravamento dei sintomi persiste di solito per almeno qualche settimana, ma può durare per diversi mesi o anche di più. Questa fase è seguita da un miglioramento lento e progressivo. La caratteristica principale delle PANDAS è l'associazione temporanea tra il peggioramento dei sintomi neuropsichiatrici e le infezioni streptococciche. Sono spesso presenti altri sintomi neuropsichiatrici: instabilità emotiva, angoscia da separazione, anoressia, impulsività, deficit di attenzione e iperattività motoria, caratteristici della sindrome da iperattività con deficit di attenzione (ADHD). I disturbi associati comprendono la depressione (36%), la distimia (6%) e l'angoscia da separazione (20%). L'eziologia non è certa. Una teoria ipotizza che le infezioni streptococciche provochino in alcuni bambini una risposta immunologica, che causa alterazioni nei gangli basali. Non è stato identificato nessun fattore genetico. La diagnosi delle PANDAS è clinica. La risonanza magnetica può rivelare un aumento del volume dei gangli della base. Il trattamento è identico a quello utilizzato nei disturbi ossessivo-compulsivi e nei tic: terapia cognitiva e comportamentale, terapia farmacologica (neurolettici, antibiotici per evitare le infezioni e immunoglobuline endovena). *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Associazioni

PANDAS Italia

Panencefalite sclerosante subacuta

Vedere: Leucoencefalite sclerosante subacuta

Panniculite citofagica di Winkelmann

Vedere: Panniculite citofagica istiocitaria

Panniculite citofagica istiocitaria

ORPHA94087

La panniculite citofagica istiocitaria (CHP) è una forma molto rara di panniculite, che si manifesta con noduli sottocutanei multipli ricorrenti (che possono progressivamente diventare ecchimotici o ulcerati) ed è caratterizzata, dal punto di vista istologico, da panniculite lobulare con infiltrazione linfocitaria e istiocitaria nel tessuto adiposo sottocutaneo. La prevalenza esatta non è nota, ma sono stati riportati meno di 100 casi (in particolare in pazienti di mezza età e in persone anziane). L'infiltrazione istiocitaria spesso colpisce i linfonodi, il midollo osseo e altri tessuti del sistema reticoloendoteliale. Sintomi sistemici comuni sono la febbre elevata, il malessere, la pancitopenia, l'epatoplenomegalia e le ulcere mucose. L'eziologia non è nota. In oltre il 50% dei casi, la malattia insorge in pazienti immunocompromessi (ovvero con immunodeficienze, malattie autoimmuni o malattie ematologiche) ed è provocata da una infezione (in particolare da parte di un herpes virus). La diagnosi si basa sulle caratteristiche istologiche dell'infiltrazione adiposa. La diagnosi differenziale si pone con l'istiocitosi maligna, la sindrome emofagocitica associata a virus e la panniculite sistemica di Weber-Christian (si vedano questi termini). È necessario effettuare test in grado di escludere la leucemia sottocutanea a cellule T. La presa in carico si basa sulla terapia sintomatica e sulla chemioterapia sistemica. L'associazione tra i farmaci citotossici e immunosoppressori dà buoni risultati. Nei casi gravi deve essere considerata la chemioterapia, seguita dalla rigenerazione con cellule staminali. Sebbene sia stata riportata la remissione, questa malattia tende ad avere un decorso cronico, spesso complicato da diatesi emorragica terminale e da insufficienza organica. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Panniculite di Weber-Christian

Vedere: Panniculite nodulare non suppurativa

Panniculite lobulare idiopatica

Vedere: Panniculite nodulare non suppurativa

Panniculite nodulare borreliosa

Vedere: Panniculite nodulare non suppurativa

Panniculite nodulare borreliosa non suppurativa

Vedere: Panniculite nodulare non suppurativa

Panniculite nodulare idiopatica

Vedere: Panniculite nodulare non suppurativa

Panniculite nodulare non suppurativa

ORPHA33577

La panniculite nodulare non suppurativa, nota come malattia di Weber-Christian (WCD), è una malattia cutanea rara, ca-

ratterizzata da infiammazione ricorrente dello strato sottocutaneo del tessuto adiposo. L'esatta prevalenza non è nota. Insorge più spesso in donne adulte (circa 75% dei casi). La WCD è caratterizzata da noduli sottocutanei singoli o multipli, soffici o dolorosi ed edematosi e spesso eritematosi (larghi 1-2 cm, più spesso localizzati a livello degli arti inferiori), che guariscono lasciando una cicatrice depressa. Le estremità superiori, i gomiti, la parete addominale, le mammelle e il viso sono spesso coinvolti. Nella maggior parte dei casi, la WCD si associa a febbre, malessere, mialgia, artralgia e dolore addominale. Possono insorgere nausea, vomito, calo ponderale ed epatomegalia. La malattia tende a ricorrere a intervalli di settimane o mesi. La WCD può presentarsi come una condizione sistemica grave. Sono possibili anche localizzazioni inusuali dei noduli, compreso l'addome (con formazione di un ascesso), il mesentero del piccolo e grande intestino (con ostruzione intestinale), i polmoni, il cuore, il fegato, la milza, le ghiandole surrenali, i reni, lo scroto e il cranio. Nei pazienti affetti dalla malattia sistemica, la morbilità e la mortalità sono significative. L'eziologia è tuttora sconosciuta. La diagnosi necessita di essere confermata dall'esame istologico dei noduli sottocutanei (i lobuli di grasso sono pieni di neutrofili, linfociti e istiociti negli stadi precoci della malattia e da macrofagi e tessuto fibroso nelle fasi più avanzate). La diagnosi differenziale si pone con l'eritema nodoso e l'eritema duro di Bazin, che sono le forme più comuni, rispettivamente di panniculite prevalentemente settale e panniculite prevalentemente lobare con vasculite, e con una serie di altre malattie associate a panniculite, comprese le infezioni batteriche, virali e fungine, le malattie del tessuto connettivo, del metabolismo lipidico, del pancreas e dei reni, la gotta, le neoplasie linfoproliferative, i traumi, il deficit di alfa-1-antitripsina. Il trattamento è sintomatico e di supporto e comprende farmaci ad azione sistemica antinfiammatoria steroidei e non steroidei. In alcuni pazienti, è stata riportata una risposta agli agenti fibrinolitici, all'idrossiclorochina, all'azatioprina, alla talidomide, alla ciclofosfamide, alle tetracicline e alla ciclosporina A. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Papilloma dei plessi coroidei ORPHA2807

MIM: 260500

Laboratori

Diagnosi molecolare delle patologie associate a TP53 (gene TP53)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Papulosi atrofizzante maligna ORPHA679

MIM: 602248

La papulosi atrofizzante maligna o malattia di Degos è stata così definita, in quanto Degos l'ha riconosciuta come entità distinta nel 1942, sebbene fosse stata già descritta da Kohlmeier un anno prima. Sono stati descritti meno di 200 casi. La malattia è dovuta a una vaso-occlusione. L'età d'esordio oscilla tra i 20 e i 40 anni, con una possibile prevalenza maschile. La fisiopatologia non è stata ancora chiarita, ma sono implicati fattori genetici (sono stati descritti casi familiari), immunologici, infettivi o trombotici. Le lesioni cutanee sono i primi sintomi della malattia e consistono in papule rosa, asintomatiche e diffuse, di solito sul tronco e sulle estremità. Le lesioni compaiono con un bordo telangectasico. In seguito si sviluppa un cerchio centrale di color bianco porcellana. Possono coesistere lesioni a diversi stadi evolutivi. I sintomi cutanei sono seguiti da sintomatologia sistemica, anche a distanza di qualche anno. Sono dovuti a lesioni ischemiche che esitano in infarti. Il tubo digerente, soprattutto il piccolo intestino, è l'organo più frequentemente colpito (40-60% dei

casi). I sintomi consistono nel dolore addominale con emorragie e diarrea. Il sistema nervoso centrale è interessato (circa il 20% dei casi) con lesione cerebrovascolare, che raramente interessa il midollo. Sono state descritte complicazioni pleuriche/pericardiche, oculari, polmonari e altre lesioni. I parametri biologici sono normali. La biopsia cutanea aiuta la formulazione della diagnosi. Le indagini istologiche rivelano un'area di ischemia cutanea, a forma di cuneo, che parte dall'epidermide e raggiunge la parte sottostante il derma, con sclerosi e necrosi. I vasi sono trombotici, in assenza di vasculite, ma con parete ispessita e occasionale necrosi fibrinoide. La prognosi è infausta: le perforazioni intestinali e la peritonite sono le cause principali di morte. Non è disponibile nessuna terapia specifica, anche se alcuni autori suggeriscono una terapia antiplastrica o anticoagulante. *Autore: Dott. P. Bartolucci (aprile 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Paraemofilia

Vedere: Deficit congenito del fattore V

Paraganglioma e sarcoma stromale gastrico

Vedere: Sindrome di Carney-Stratakis

Paralisi bulbare progressiva dell'infanzia

ORPHA56965

MIM: 211500

La paralisi bulbare progressiva dell'infanzia è caratterizzata da paralisi facciale bilaterale progressiva, associata ad altri segni: ptosi, disfagia, disaritmia, dispnea e infezioni respiratorie frequenti. La malattia può diventare generalizzata, esitando in paralisi, amiotrofia e riflessi osteotendinei molto vivaci. Il decorso clinico è grave, in presenza di insufficienza respiratoria. La sindrome è causata dalla perdita di neuroni dai nuclei motori dei nervi encefalici, localizzati a livello del bulbo spinale. È stata anche osservata la degenerazione delle corna anteriori del midollo spinale. La sindrome è rara e sinora sono stati descritti meno di 40 casi. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Paralisi della laringe - ritardo mentale ORPHA2375

MIM: 308850

Questa sindrome è caratterizzata dalla paralisi congenita permanente del muscolo adduttore della laringe, associata nella maggior parte dei casi a ritardo mentale. È stata descritta in diverse famiglie. È probabile una eredità legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Paralisi facciale parziale associata ad anomalie urinarie

Vedere: Sindrome di Ochoa

Paralisi periodica iperkaliemica ORPHA682

MIM: 170500

La paralisi periodica iperkaliemica è una miotonia aggravata da potassio. Si tratta di una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante, a penetranza completa, con preva-

lenza 1/100.000. La malattia è causata dalle mutazioni del gene SCN4A. Si manifesta con accessi di debolezza muscolare, che variano da qualche minuto a qualche ora e compaiono in concomitanza con un aumento del livello di potassio ematico. La terapia si basa sulla prevenzione della comparsa delle crisi, evitando i fattori scatenanti e stabilendo una terapia a base di acetazolamide a lungo termine. *Autore: Dott. S. Aymé (settembre 2002)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle paralisi periodiche ereditarie (geni SCN4A e CACNA1S)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi molecolare della paralisi periodica iperkaliemica (gene SCN4A)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Paralisi periodica ipokaliemica

ORPHA681

MIM: 170400

La paralisi periodica ipokaliemica (hypoPP) è caratterizzata da episodi di paralisi muscolare che possono durare da poche ore a 24-48 ore e che si associano a una riduzione dei livelli di potassio nel sangue. La prevalenza è stimata in circa 1/100.000. La paralisi molto spesso interessa i quattro arti, causando quindi tetraplegia. I fattori scatenanti principali sono i pasti ricchi in carboidrati e il riposo dopo uno sforzo. L'esordio della malattia, di solito, avviene nella seconda decade di vita. L'hypoPP viene trasmessa come carattere autosomico dominante a penetranza incompleta, in particolare nelle femmine. Sono stati riportati casi sporadici e mutazioni de novo. Circa il 70% dei casi si associa a mutazioni nel gene che codifica per il canale del calcio delle cellule muscolari, CACNA1S, e il 10% dei casi è dovuto a mutazioni nel gene del canale del sodio delle cellule muscolari, SCN4A. L'elettromiogramma, in associazione al test da stress e da sforzo, rivela la mancata eccitazione della membrana muscolare e aiuta a orientare la diagnosi molecolare. La diagnosi differenziale si pone con la paralisi periodica tireotossica (si veda questo termine), che si associa ai livelli anomali dell'ormone tiroideo. La supplementazione di potassio e/o il trattamento con acetazolamide contribuiscono a diminuire in modo significativo il numero degli episodi e il conseguente deficit motorio. *Autore: Prof. B. Fontaine (giugno 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della paralisi periodica ipokaliemica (geni CACNA1S e SCN4A)

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO
Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi molecolare della paralisi periodica ipokaliemica (gene CACNL1A3)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO
Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolare delle paralisi periodiche ereditarie (geni SCN4A e CACNA1S)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi molecolare della paralisi periodica ipokaliemica (geni CACNA1S, KCNE3, SCN4A)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Paralisi periodica normokaliemica

ORPHA680

MIM: 170600

Laboratori

Diagnosi molecolare delle paralisi periodiche ereditarie (geni SCN4A e CACNA1S)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Paralisi periodica sensibile al potassio, tipo cardiodisritmico

ORPHA37553

MIM: 170390

La paralisi periodica sensibile al potassio tipo cardiodisritmico o sindrome di Andersen (AS) è una malattia rara caratterizzata da paralisi muscolare periodica, allungamento dell'intervallo QT con aritmie ventricolari di diversa tipologia (che predispongono alla morte cardiaca improvvisa) e dismorfismi caratteristici: bassa statura, scoliosi, ipertelorismo, orecchie a basso impianto, radice del naso larga, micrognazia, clinodattilia, brachidattilia e sindattilia. La trasmissione è autosomica dominante; sono stati anche descritti casi sporadici. La penetranza è incompleta. In circa il 60% dei casi sono state dimostrate mutazioni nel gene KCNJ2, che codifica per la subunità alfa del canale del potassio Kir2.1. Il trattamento dipende dalla sensibilità e dalla reazione individuale al potassio. Nei pazienti con aritmie gravi può essere necessario l'impianto di un pacemaker. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Andersen (gene KCNJ2)

IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, PAVIA
Dr. BLOISE Raffaella, Dr. NAPOLITANO Carlo, Pr. PRIORI Silvia G.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Paralisi periodica tireotossica

ORPHA79102

MIM: 188580

La paralisi periodica tireotossica (PPT) è una malattia neurologica rara, caratterizzata da episodi ricorrenti di paralisi e ipokaliemia durante lo stato tireotossico. È molto comune nei maschi asiatici (con un rapporto maschio/femmina che varia da 17:1 a 70:1) durante la terza decade di vita. L'incidenza annuale nei pazienti cinesi e giapponesi affetti da tireotossicosi è stimata in circa 2/100, mentre è stimata in 1-2/1.000 nei pazienti non asiatici affetti da tireotossicosi. La PPT si manifesta con episodi ricorrenti di debolezza muscolare acuta alle quattro estremità, che varia dalla paresi alla paralisi completa. Il recupero si verifica entro le 2-72 ore. Gli attacchi sono tipicamente notturni e possono essere preceduti da crampi muscolari, dolore e rigidità. È stato riportato raramente un coinvolgimento oculare, bulbare e respiratorio. Gli attacchi sono provocati dall'ingestione di elevate dosi di carboidrati o da un'attività fisica faticosa, seguita da un periodo di riposo. Gli episodi si verificano solo nei pazienti tireotossici, anche se sono assenti, al momento del primo attacco, i sintomi e i segni classici dell'ipertiroidismo. La PPT può associarsi a qualsiasi altra causa di ipertiroidismo, ma si associa frequentemente alla malattia di Graves. La PPT di solito è sporadica e la patogenesi non è nota. Si ritiene che la predisposizione genetica abbia un ruolo nella patogenesi della PPT e che i polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP) dei geni CACNA1S (1q32) e GABRA3 (Xq28) si associno alla suscettibilità a PPT in alcune popolazioni asiatiche. L'ipokaliemia origina dal passaggio extra- o intracellulare di potassio secondario all'aumento dell'attività della pompa Na/K-ATPasi, in risposta all'ormone tiroideo e/o, indirettamente, attraverso la stimolazione adrenergica, insulinica o l'esercizio fisico. Le indagini biochimiche sono dirimenti per la diagnosi,

dato che i segni principali durante gli attacchi sono la tireotossicosi e l'ipokaliemia, che possono essere moderate o gravi. Altre possibili anomalie sono l'ipofosfatemia e l'ipomagnesiemia, in assenza di alterazioni del bilancio acido-base. L'EMG mostra alterazioni miopatiche durante gli attacchi e difetti dell'eccitabilità muscolare dopo l'esercizio prolungato. Sono state osservate anche anomalie all'ECG. La tireotossicosi è il segno chiave che differenzia la PPT dalle altre cause di paralisi periodica ipokaliemica (HPP), come la HPP familiare (FHPP), e dagli altri disturbi ipokaliemici associati a un passaggio transcellulare del potassio, a un'eccessiva perdita renale del potassio o alle perdite gastrointestinali. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Guillain-Barré, la mielite trasversa (si vedano questi termini), la compressione del midollo spinale, l'isteria, la debolezza muscolare e l'affaticamento associato all'ipertiroidismo nei pazienti con miopatia tireotossica o miastenia grave (si veda questo termine). La presa in carico della PPT si basa sul controllo dell'ipertiroidismo, la prevenzione degli attacchi con il propanololo e l'eliminazione dei fattori scatenanti. La somministrazione di potassio durante gli attacchi può prevenire le aritmie cardiache e velocizzare il recupero dalla paralisi. La prognosi per i pazienti è buona e la PPT si risolve quando viene ripristinata la normale funzione tiroidea. *Autore: Dott. S. Vicart (marzo 2009)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Paralisi sopranucleare progressiva

ORPHA683

MIM: 601104

La paralisi sopranucleare progressiva (PSP, malattia di Steele-Richardson-Olszewski), una malattia neurodegenerativa rara della tarda età (attorno alla sesta decade), è caratterizzata da segni clinici peculiari (ad esempio, parkinsonismo, instabilità posturale, oftalmoplegia sopranucleare), peculiare tipologia e distribuzione delle alterazioni anatomopatologiche (ad esempio, noduli di proteina tau immunoreattiva in specifiche aree del tronco cerebrale, dei gangli della base, della neocorteccia frontale), deficit in diversi sistemi della neurotrasmissione (ad esempio, dopaminergici, colinergici, GABAergici) e alterazioni nella struttura delle isoforme di tau. Le alterazioni del comportamento comprendono disturbi del linguaggio e comportamento di tipo lobo-frontale. Dal punto di vista neuropatologico, la PSP è caratterizzata dalla perdita di neuroni, gliosi con placche di astrociti e noduli neurofibrillari nelle aree cerebrali colpite. A livello biochimico, la taupatia è caratterizzata dall'accumulo di isoforme della proteina tau a 4 ripetizioni (esone 10 positivo), nota come taupatia 4R, da un profilo biochimico caratteristico (doppia tau 64 e tau 69). L'aplotipo H1H1 del gene della proteina tau è un fattore di rischio per la malattia. La taupatia si diffonde progressivamente attraverso le connessioni tra i neuroni, dal tronco cerebrale allo striato, in seguito all'area motoria e, infine, alle altre aree neocorticali. Si è conclusa una sperimentazione clinico-terapeutica su scala europea nel 2007 (NNIPPS, Dott. Bensimon). *Autore: Dott. A. Delacourte (gennaio 2005)*.

Associazioni

PSP Italia - Associazione Paralisi Sopranucleare Progressiva
ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonìa

Paramiotonia di Von Eulenburg

ORPHA684

MIM: 168300

La paramiotonia di Von Eulenburg è caratterizzata da miotonia indotta dall'esercizio o dal freddo e da debolezza muscolare. La prevalenza non è nota. La sindrome non è progressiva ed è trasmessa come carattere autosomico dominante. È dovuta alle mutazioni del gene che codifica per la subunità alfa del canale del sodio voltaggio-dipendente tipo 4 (SCN4A; 17q23.3). *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della paramiotonia congenita (gene SCN4A)

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO
Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato, Dr. MORA Marina

Diagnosi molecolare della paramiotonia di Von Eulenburg (gene SCN4A)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Paraparesi spastica

Vedere: Paraplegia spastica familiare

Paraparesi spastica - sordità

ORPHA2815

MIM: 312910

Questa sindrome è una malattia neurodegenerativa cronica, caratterizzata da paraparesi spastica (esordio a circa 10 anni di età) e difetti dell'udito. È stata descritta in almeno 6 maschi su 3 generazioni di una estesa famiglia. Alcuni consanguinei presentavano tremore, cataratta, deficit sensitivi, bassa statura, ipogonadismo, aumento delle proteine nel liquido cerebrospinale e/o assenza o allungamento dei potenziali evocati somatosensitivi. La diagnosi differenziale si pone con l'adrenoleucodistrofia (si veda questo termine), ma i livelli degli acidi grassi a catena molto lunga sono normali. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Paraplegia - brachidattilia - epifisi a cono

ORPHA2823

MIM: 270710

Questa sindrome è caratterizzata da paraplegia spastica lentamente progressiva, anomalie scheletriche alle mani e ai piedi, con brachidattilia tipo E, epifisi a cono, profilo metacarpo-falangeo anormale, anomalie dello sterno (pectus carinatum o excavatum), disartria e deficit cognitivo lieve. È stata osservata in 5 pazienti, comprese due coppie di gemelli monozygoti. Il significato della correlazione tra la gemellarità e la sindrome non è al momento chiaro. Anche se non è nota la modalità di trasmissione, si tratta probabilmente di una condizione mendeliana. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Paraplegia - ritardo mentale - ipercheratosi

ORPHA2824

MIM: 309560

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo, spasticità agli arti inferiori (paraplegia spastica), piede cavo bilaterale, andatura anormale e ipercheratosi palmo-plantare. La sindrome è stata descritta in 4 fratelli. La madre presentava intelligenza normale, ipercheratosi plantare e i figli affetti le assomigliavano. Tre figlie erano normali. La trasmissione è molto probabilmente recessiva legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Paraplegia spastica - amiotrofia delle mani e dei piedi

Vedere: Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 17

Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 10

ORPHA100991

MIM: 604187

Laboratori

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica autosomica dominante (geni SPG4, SPG3 e SPG10)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 13

ORPHA100994

MIM: 605280

Laboratori

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica familiare (geni SPG4, SPG6, SPG7, SPG 13 e SPG17)

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 17

ORPHA100998

MIM: 270685

Laboratori

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica familiare (geni SPG4, SPG6, SPG7, SPG 13 e SPG17)

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica autosomica dominante, tipo 4 e tipo 17 (geni SPG4 e BSCL2)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 2

Vedere: Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 4

Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 3

ORPHA100984

MIM: 182600

Laboratori

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica autosomica dominante (geni SPG4, SPG3 e SPG10)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica (geni SPG7, SPG3A e SPG4)

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica familiare, tipo 3

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica familiare, tipo 3 (gene SPG3A)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 4

ORPHA100985

MIM: 182601

Laboratori

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica familiare (geni SPG4, SPG6, SPG7, SPG 13 e SPG17)

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica familiare (geni SPG4 e SPG7)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica autosomica dominante (geni SPG4, SPG3 e SPG10)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica (geni SPG7, SPG3A e SPG4)

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica autosomica dominante, tipo 4 e tipo 17 (geni SPG4 e BSCL2)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 6

ORPHA100988

MIM: 600363

Laboratori

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica familiare (geni SPG4, SPG6, SPG7, SPG 13 e SPG17)

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Paraplegia spastica, autosomica recessiva, tipo 39

ORPHA139480

MIM: 612020

Questa sindrome è caratterizzata da paraplegia spastica progressiva e atrofia muscolare distale. Finora è stata descritta in 2 famiglie. Tutti i pazienti presentavano mutazioni nel gene dell'esterasi bersaglio per la neuropatia (PNPLA6), che codifica per una proteina della membrana neurale. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Paraplegia spastica, autosomica recessiva, tipo 7

ORPHA99013

MIM: 600146

Laboratori

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica familiare (geni SPG4, SPG6, SPG7, SPG 13 e SPG17)

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica familiare (geni SPG4 e SPG7)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica (geni SPG7, SPG3A e SPG4)

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica autosomica recessiva, tipo 7 (gene SPG7)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Paraplegia spastica da mutazione dell'esterasi, bersaglio della neuropatia

Vedere: Paraplegia spastica, autosomica recessiva, tipo 39

Paraplegia spastica da mutazione di NTE

Vedere: Paraplegia spastica, autosomica recessiva, tipo 39

Paraplegia spastica familiare

ORPHA685

Le paraplegie spastiche familiari (PSF) comprendono un gruppo clinicamente e geneticamente eterogeneo di malattie neurodegenerative, caratterizzate da progressiva spasticità e iperreflessia agli arti inferiori. Si stima che la PSF colpisca una persona ogni 20.000 nella popolazione generale dell'Europa, con frequenze variabili nelle diverse popolazioni (tra 1,3 e 9/100.000). Clinicamente, le PSF possono essere suddivise in due gruppi principali: forme "pure" e forme "complicate". Le forme pure sono caratterizzate da spasticità e debolezza lentamente progressive a carico degli arti inferiori, cui spesso si associano disturbi urinari di tipo ipertonico, disturbi della sensibilità profonda degli arti inferiori e, occasionalmente, della propriocezione articolare. Le forme complicate di PSF sono caratterizzate dalla presenza di disturbi neurologici e non neurologici correlati. Le PSF possono essere ereditate come carattere autosomico dominante, autosomico recessivo o recessivo legato a X, e ne esistono varianti multiple dominanti e recessive. La maggior parte delle famiglie (70-80%) presenta una trasmissione autosomica dominante; i casi rimanenti sono a trasmissione recessiva. Sino ad ora sono stati mappati 31 loci responsabili di forme pure e complicate di PSF. Tuttavia, nonostante il consistente numero di loci mappati, che è continuamente in crescita, sono stati identificati solo 11 geni autosomici e 2 geni legati al cromosoma X e il meccanismo patogenetico alla base della maggior parte delle forme di PSF non è stato ancora identificato. La diagnosi si basa sugli esami clinici. Tuttavia, esplorazioni complementari (imaging, elettroencefalogramma, livelli degli acidi grassi a catena lunga, elettromiogramma e sierologia del virus umano delle cellule T tipo 1 (HTLV1)) sono necessarie per la diagnosi differenziale di questa sindrome (sclerosi multipla, deficit di vitamina B12, distonia Dopa-sensibile, sclerosi laterale amiotrofica o primaria, paralisi spastica ascendente congenita e paraplegia spastica causata dall'infezione HTLV1). Il trattamento è sintomatico (farmaci miorilassanti, riabilitazione funzionale). *Autori: Dott. E. M. Valente e Dott. M. Seri (settembre 2006)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della paraplegia spastica (geni SPAST, ATL1 e SPG7)**

CNR, MANGONE (CS)

Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica familiare (gene SPG4)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica familiare ((SPG1 (LICAM), SPG2(PLP), SPG3A (SPAST), SPG4 (SPAST), SPG5A SPG6 (NIPA1), SPG7, SPG8 (KIAA0196), SPG10 (KIF5A), SPG11, SPG13 (HSP60), SPG15, SPG17 (BSCL2), SPG20, SPG21 SPG31 (REEPI))

Università degli Studi di Padova, PADOVA

Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica ereditaria (geni SPAST, ATL1, SPG7, REEP1, BSCL2, CYP7B1)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolare della paraplegia spastica (mutazioni di spastina e paraplegina)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Associazioni

ACMT-RETE - Associazione di Volontariato per la Malattia di Charcot-Marie-Tooth

AIAS - Associazione Italiana per l'Assistenza agli Spastici - ONLUS

Paraplegia spastica familiare, autosomica dominante, tipo 1

Vedere: Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 3

Paraplegia spastica - glaucoma - ritardo mentale

ORPHA2818

MIM: 270850

Questa sindrome è caratterizzata da paraplegia spastica progressiva, glaucoma e ritardo mentale. È stata descritta in 2 famiglie. La seconda fratria era nata da genitori consanguinei. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Paraplegia spastica - nefropatia - sordità

ORPHA2820

MIM: 182690

Questa sindrome è caratterizzata da paraplegia spastica variabile, sordità neurosensoriale bilaterale, ritardo mentale e nefropatia progressiva. È stata descritta in 6 membri di una famiglia. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2007)*.

Vedere: Paraplegia spastica familiare

Paresi facciali parziale monolaterale

Vedere: Faccia asimmetrica durante il pianto

Paresi soprabulbare congenita

Vedere: Sindrome di Worster-Drought

Paresi spastica - glaucoma - pubertà precoce

ORPHA2826

MIM: 182820

Questa sindrome è caratterizzata da pubertà precoce (da iperplasia delle cellule di Leydig), paraplegia spastica progressiva e deficit cognitivo. È stata descritta in 2 fratelli maschi. Dato che altri membri della famiglia presentavano riflessi vivaci e disartria è stata suggerita una trasmissione autosomica dominante a espressione variabile. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Parkinsonismo a esordio nel giovane adulto

ORPHA73268

MIM: 600116

Il parkinsonismo a esordio nel giovane adulto comprende tutte le forme di parkinsonismo che insorgono prima dei 50 anni. L'eziologia, la sintomatologia clinica, l'evoluzione e la terapia differiscono da quelle della forma classica, che insorge dopo i 60 anni. L'incidenza è stimata a 1,5/100.000 persone tra i 30 e i 50 anni. In Francia, il numero dei malati oscilla tra i 1.000 e 2.000. Oltre alla rigidità, al tremore a riposo, all'acinesia e all'asimmetria, il parkinsonismo a esordio nel giovane adulto è caratterizzato da posture distoniche (spesso il primo segno della malattia che colpisce soprattutto gli arti inferiori), ipo-reflessia, bradicinesia, tremori e rigidità, buona risposta alle terapie antiparkinsoniane, assenza di disturbi cognitivi o assiali, comparsa frequente e precoce di fluttuazioni e discinesie, disturbi dell'umore, difficoltà nell'adattamento alla vita sociale e progressione lenta della malattia. Sono state identificate diverse forme. I geni parkina (PARK2), DJ-1 (PARK6) e PINK1 (PARK7), causano le forme autosomiche recessive associate all'esordio precoce. Nella popolazione europea, le mutazioni della parkina causano oltre il 50% delle forme familiari. La frequenza delle mutazioni dei geni PINK1 e DJ-1 è di gran lunga inferiore. Il gene LRRK2, che codifica per la dardarina, può causare le forme sporadiche o familiari dominanti. La diagnosi si basa sull'analisi dei segni clinici e viene confermata dai test genetici e dalla scintigrafia cerebrale dei trasportatori della dopamina. La diagnosi differenziale si pone con le distonie Dopa-sensibili, la malattia di Wilson, la malattia di Gaucher tipo 3, la neurodegenerazione associata alla pantotenato chinasi, le forme giovanili della malattia di Huntington, l'atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana e le lesioni dei gangli basali centrali. Queste malattie possono presentarsi come forme di parkinsonismo, ma si associano di solito a altri segni neurologici o a alterazioni della morfologia cerebrale. La consulenza genetica è raccomandata nelle forme familiari, oppure nei casi in cui venga individuata la mutazione pato-genetica. Tuttavia, la consulenza è controversa, in quanto la malattia è debilitante ma non letale e sono disponibili molte terapie efficaci. Inoltre, non è ancora nota la penetranza delle varie mutazioni. La terapia tende a eliminare i sintomi legati alla denervazione dopaminergica, a ritardare la comparsa dei sintomi, a trattare successivamente le complicazioni associate a questa terapia (fluttuazioni motorie e discinesie) e a gestire i sintomi che non rispondono alla terapia dopaminergica. Il trattamento raccomandato all'inizio è una monoterapia con agonisti dopaminergici. I non-ergot derivati (piribedil, ropinirolo, pramipexolo, rotigotina) sono preferibili agli ergot-derivati (bromocriptina, lisuride, pergolide), a causa del lieve rischio di fibrosi cardiopolmonare e retroperitoneale. Si deve prendere in considerazione di avviare precocemente la terapia con L-Dopa, che è spesso efficace sui sintomi motori, nonché la possibilità di limitare le fluttuazioni con la somministrazione di inibitori della catecol-O-metiltransferasi (COMT), l'entacapone e il tolcapone. In uno stadio più avanzato della malattia, un fine aggiustamento dei farmaci, compresa la politerapia, consente di mantenere un equilibrio terapeutico. Il trattamento tiene conto degli aspetti professionali, personali e familiari. Quando il trattamento farmacologico non può più garantire ai pazienti una buona qualità di vita, è possibile proporre la stimolazione del ganglio subtalamico. *Autore: Dott. E. Roze (maggio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del parkinsonismo giovanile autosomico recessivo (gene PARK2)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. BENETTON Gabriella, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare della malattia di Parkinson tipo 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 13 (geni PINK1, SNCA, UCHL1, HTRA2, LRRK2, PARK2, PARK7)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

LIMPE - Lega Italiana per la Lotta contro la Malattia di Parkinson, le Sindromi Extrapiramidali e le Demenze

Parkinsonismo a esordio precoce - deficit cognitivo

ORPHA2379

MIM: 311510

L'associazione tra parkinsonismo precoce e deficit cognitivo è dovuta a un'anomalia dei gangli basali, caratterizzata dai sintomi della sindrome di Parkinson (problemi posturali, rigidità, tremore), megaencefalia e deficit cognitivo variabile. Altri segni sono la gobba frontale, i riflessi persistenti del lobo frontale, lo strabismo e le convulsioni. È stata descritta in 3 generazioni della stessa famiglia. La trasmissione è legata all'X e il gene-malattia è stato localizzato in Xq27.3-qter. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Parkinsonismo a esordio precoce - ritardo mentale

Vedere: Parkinsonismo a esordio precoce - deficit cognitivo

Parkinsonismo con demenza della Guadalupa

ORPHA97355

Il parkinsonismo con demenza della Guadalupa è caratterizzato da bradicinesia simmetrica, rigidità a predominanza assiale e instabilità posturale, con cadute precoci, e un declino cognitivo, con segni significativi di disfunzione dei lobi frontali. La prevalenza non è nota, anche se sono stati descritti molti casi nelle Antille Francesi. Questa forma di parkinsonismo atipico può essere dovuta all'esposizione a piante tropicali che contengono inibitori del complesso I mitocondriale. Il parkinsonismo della Guadalupa può essere considerato una taupatia identica o molto simile alla paralisi soprannucleare progressiva (si veda questo termine). Molti pazienti rispondono a L-Dopa. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Parkinsonismo idiopatico con demenza

Vedere: Demenza parkinsoniana familiare

PCOS

Vedere: Sindrome di Stein-Leventhal

Peli anulati

Vedere: Malattia dei capelli ad anello

Peli a spirale - cheratoderma palmoplantare

ORPHA86921

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra l'attorcigliamento a spirale dei peli addominali e il cheratoderma palmoplantare. È stata descritta in una coppia padre-figlio. In altri due fratelli (fratello e sorella) appartenenti alla stessa famiglia, è stato riportato solo il cheratoderma palmoplantare. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Peli biforcuti

ORPHA720

I peli biforcuti sono una displasia del fusto pilifero non comune, che viene spesso confusa con i peli gemelli, ragione per la quale entrambe le displasie sono di solito trattate insieme. Le due caratteristiche che definiscono i peli biforcuti sono 1) ciascuna biforcazione produce due rami paralleli separati, che si fondono per formare un unico fusto; 2) ogni ramo che origina dalle biforcazioni successive è rivestito di una propria cuticola. Quando la stessa papilla cambia ripetutamente forma durante la fase anagen, può produrre fusti piliferi con biforcazioni a intervalli irregolari, i cosiddetti peli multibiforcuti. Poiché è possibile che una nuova papilla si biforchi, il fusto pilifero si può biforcare due volte: peli bi-biforcuti. Il termine pili gemelli è utilizzato per definire la papilla cinetica che, durante la fase anagen, si divide all'estremità superiore, da una punta singola a una doppia e, di conseguenza, la stessa matrice follicolare produce due fusti piliferi di diversa misura, con cuticole separate, che emergono da un singolo canale pilifero. Nei peli gemelli viene mantenuta la papilla con doppia punta e quindi il fusto pilifero non si fonde di nuovo. Le punte papillari che si dividono in tante parti producono tanti fusti piliferi, che caratteristicamente non si fondono di nuovo e possono essere definiti peli multigemelli. Il processo che porta ai peli biforcuti non è frequente e avviene nei capelli normali, nei peli scanalati, nel monilethrix e nella sindrome da trisomia 8 in mosaico. Nel tricogramma si osserva un "effluvio in fase telogen", associato ad un'alta percentuale di capelli distrofici in fase anagen. Il calibro del fusto pilifero è generalmente ridotto dell'80% e compaiono modificazioni, con riduzione del pigmento, nel 70% dei casi. Quando il "difetto delle proteine di buona qualità" è responsabile di questa displasia, le proteine carenti devono essere somministrate con la dieta. *Autore: Dott. F. Camacho (novembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Peli scanalati

ORPHA719

I peli scanalati consistono in un'anomalia della struttura del capello caratterizzata dalla presenza, sulla sua superficie, di una o più creste e solchi longitudinali, più o meno regolari, che si evidenziano con l'esame del fusto pilifero al microscopio elettronico a scansione. I solchi regolari, di aspetto triangolare nella sezione trasversale, caratterizzano i peli triangolari e le scanalature osservate nella sindrome dei capelli non pettinabili. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Peli torti

ORPHA2889

MIM: 261900

I peli torti consistono in un'anomalia della struttura dei capelli, caratterizzata da fusti piliferi appiattiti, che presentano, a intervalli irregolari, torsioni di 180° lungo l'asse longitudinale. I peli torti si osservano nella sindrome di Menkes, nella sindrome di Bjonstadt, nella sindrome di Bazex e Dupré, nella sindrome di Crandall, nello pseudomonilethrix e nella displasia ectodermica anidrotica. Nel caso dei peli torti idiopatici, l'anomalia isolata si trasmette di solito in maniera autosomica dominante, a penetranza variabile. Sono noti molti casi sporadici e in alcuni di loro è stata sospettata una trasmissione autosomica recessiva. In tutti i casi i capelli si presentano normali alla nascita e la diagnosi viene sospettata nei bambini dai 3 mesi ai 3 anni, in concomitanza con lo sviluppo di una

alopecia parziale predominante nelle zone di frizione, con una capigliatura stopposa e arruffata. Il trattamento si basa sull'evitare ogni tipo di "aggressione" fisico-chimica ai capelli; durante l'adolescenza il quadro clinico tende a migliorare spontaneamente. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Peli torti - oncodisplasia

ORPHA2890

La sindrome peli torti - oncodisplasia è una forma di displasia ectodermica, caratterizzata da distrofia della regione distale delle unghie e tricodisplasia. È stata descritta solo in una famiglia. Si trasmette come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Peli torti - ritardo di sviluppo - anomalie neurologiche

ORPHA2891

MIM: 261990

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo della crescita e dello sviluppo, alterazioni neurologiche lievi-moderate e peli torti. È stata descritta in un ragazzo e nella sorella nati da genitori portatori consanguinei. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Peli triangolari e scanalati

Vedere: Sindrome dei capelli non pettinabili

Pemfigo benigno cronico familiare

ORPHA2841

MIM: 169600

Il pemfigo benigno familiare cronico di Hailey-Hailey è caratterizzato da ragadi localizzate, per lo più, nelle pieghe dei gomiti, all'inguine e nella regione perineale (scroto, vulva). La prevalenza non è nota. Le lesioni cutanee compaiono durante l'adolescenza o, più spesso, all'età di 30-40 anni e hanno carattere recidivo e ricorrente. Possono complicarsi con calore, rossore o sovrainfezione. Il pemfigo benigno familiare cronico si trasmette come carattere autosomico dominante a penetranza incompleta. La malattia è dovuta a mutazioni del gene ATP2C1 (localizzato sul cromosoma 3q21-q24), che codifica per una pompa del calcio, e che interferiscono con il processo di adesione dei cheratinociti dell'epidermide. L'analisi istopatologica delle lesioni dimostra acantolisi soprabasale delle cellule epidermiche. Non è disponibile una terapia specifica. È tuttavia importante mantenere asciutte le regioni colpite, per prevenire le infezioni batteriche, micotiche e virali. Un trattamento topico può alleviare la sintomatologia nei casi più lievi. Nelle forme più gravi sono più efficaci trattamenti fisici. La laser-terapia con CO₂ (intermittente o continua) viene spesso proposta come trattamento di prima scelta. Altre tecniche, come la dermoabrasione o l'escissione chirurgica, possono essere utili a correggere i sintomi di questa dermatosi. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della malattia di Hailey-Hailey (gene ATP2C1)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare di malattia di Hailey-Hailey
IRCCS Istituto Dermatologico San Gallicano, ROMA
Dr. AURIZI Caterina, Dr. BIOLCATTI Gianfranco

Associazioni

AMaHHD - Associazione Malati di Hailey Hailey Disease - ONLUS
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Pemfigo benigno cronico familiare di Hailey-Hailey

Vedere: Pemfigo benigno cronico familiare

Pemfigo bolloso

ORPHA703

Il pemfigo bolloso (PB) è la forma più comune di dermatosi bollosa autoimmune, con un'incidenza stimata di 1/40.000 (un'incidenza annuale di 1/150.000 in Francia e Germania). La malattia colpisce prevalentemente le persone più anziane, ma è stata descritta anche nei bambini. Questa malattia è caratterizzata immunologicamente dalla presenza di autoanticorpi diretti contro due proteine strutturali, presenti negli emidesmosomi della giunzione dermoepidermica. Queste proteine, dette PB antigene 1 (BPAG1 o AgBP230) e PB antigene 2 (BPAG2 o AgBP180 o collagene XVII), hanno un peso molecolare di 230 e 180 kDa, rispettivamente. Clinicamente, è caratterizzato da bolle fisse, a contenuto chiaro, spesso grandi, che si sviluppano soprattutto sul bordo delle placche eritematose. Si accompagna di solito a forte prurito. La forma infantile esordisce dopo il primo anno di vita, con lesioni bollose sulla cute eritematosa o sulla cute normale delle estremità. Sono stati descritti rari casi familiari. Secondo molti autori, la corticoterapia sistemica (prednisone: 1 mg/kg/die) è il trattamento standard, mentre il trattamento di elezione per le forme localizzate, con poche bolle e/o a lenta evoluzione, è la terapia cortisonica topica con dermatocorticosteroidi di classe I. In alcuni casi, la prognosi di PB non è favorevole. *Autore: Prof. P. Bernard (maggio 2006)*.

Associazioni

Associazione Nazionale Pemfigo/Pemfigoide Italy

Pemfigo paraneoplastico

ORPHA63455

Il pemfigo appartiene a un gruppo di malattie cutanee autoimmuni croniche, caratterizzate dalla formazione di vescicole sulla superficie della cute e delle mucose. Sono state individuate tre forme cliniche. Il pemfigo paraneoplastico è estremamente raro e la sua prevalenza esatta non è nota. Finora sono stati pubblicati più di 60 casi. Il pemfigo paraneoplastico si presenta in pazienti affetti da una neoplasia sospetta o confermata. I tumori associati sono soprattutto i linfomi, la leucemia linfatica cronica e, in alcuni casi, il sarcoma di Kaposi, i timomi, i carcinomi e i sarcomi scarsamente differenziati. La malattia quasi sempre esordisce con lesioni gravi e diffuse (bolle) nella bocca, sulle labbra e nell'esofago. È comune il coinvolgimento degli occhi. Le lesioni della cute sono variabili e possono essere fuorvianti, poiché il loro aspetto lichenoidale e bolloso può evocare l'orticaria o l'eritema polimorfo. Possono essere interessati anche i polmoni (nel 30-40% dei casi) e il tratto gastrointestinale. Le analisi istopatologiche mostrano acantolisi con cheratinociti necrotici, vacuolizzazione dello strato basale e infiltrati infiammatori lichenoidi nel derma. I test di immunofluorescenza diretta mostrano depositi di IgG lineari nella giunzione dermoepidermica e depositi granulosi o lineari nella membrana basale. Possono essere anche presenti IgA e IgM, anticorpi antiplakina e antidesmogleina 1 e 3. L'evoluzione del pemfigo paraneoplastico solo raramente è parallela all'evoluzione neoplastica. Spesso sono necessari farmaci immunosoppressori. Il pemfigo paraneoplastico in molti casi è letale (circa 90% dei casi), anche se la prognosi è decisamente migliore quando si associa a un tumore benigno. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2007)*.

Associazioni

Associazione Nazionale Pemfigo/Pemfigoide Italy

Pemfigo superficiale

ORPHA46485

Il pemfigo appartiene a un gruppo di malattie cutanee autoimmuni croniche, caratterizzate dalla formazione di vescicole sulla superficie della cute e delle mucose. Sono state individuate tre forme cliniche, una delle quali è il pemfigo superficiale, che comprende diverse varianti: seborroica, eritematosa, squamosa, erpetiforme. La prevalenza del pemfigo superficiale (il 25% di tutti i casi di pemfigo) è stimata in circa 1/83.330. Il pemfigo superficiale interessa esclusivamente lo strato più esterno della cute e mostra un quadro clinico variabile. Sono assenti le lesioni delle mucose e le lesioni cutanee consistono in croste superficiali e, in alcuni casi, placche eritemato-squamosa, che possono essere pruriginose (evocatrici del lupus eritematoso sistemico). Il coinvolgimento può essere generalizzato o limitato alle aree seborroiche (viso, schiena, torace). Le cause esatte della malattia non sono note. Gli autoanticorpi diretti contro le componenti dei desmosomi causano acantolisi e schisi intraepidermica. Nel pemfigo superficiale, gli autoanticorpi si legano solo alla desmogleina 1. La diagnosi viene confermata attraverso le analisi istopatologiche, che mostrano una spaccatura dello strato granuloso, con formazione di vescicole sottocorneali. L'acantolisi è un segno costante. I test di immunofluorescenza diretta mostrano depositi di IgG e di complemento C3 sulla superficie dei cheratinociti. Gli steroidi per via sistemica rappresentano la terapia di prima scelta. Possono essere associati ai farmaci immunosoppressori o alla terapia steroidea topica. Il pemfigo superficiale ha una prognosi migliore rispetto al pemfigo volgare (si veda questo termine). *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2007)*.

Associazioni

Associazione Nazionale Pemfigo/Pemfigoide Italy

Pemfigo volgare

ORPHA704

MIM: 169610

Il pemfigo appartiene a un gruppo di malattie cutanee autoimmuni croniche, caratterizzate dalla formazione di vescicole sulla superficie della cute e delle mucose. Sono state individuate tre forme cliniche, all'interno delle quali il pemfigo volgare è la forma più frequente. La prevalenza è stimata in circa 1/2.630. L'esordio si verifica tra 50 e 60 anni, sebbene siano state descritte forme a esordio infantile. La malattia si manifesta con vescicole (bolle) sulla bocca, che sono spesso confuse con le afte. Le vescicole hanno una consistenza molle e si rompono facilmente, provocando spesso lesioni o erosioni dolorose. Le vescicole possono colpire anche l'esofago, il retto, il naso o le palpebre. Le lesioni cutanee compaiono diverse settimane o diversi mesi dopo l'esordio delle erosioni mucose. Il segno di Nikolsky è presente sulle regioni che circondano la cute colpita e, in alcuni casi, anche sulla cute non affetta. Il pemfigo vegetante è una variante clinica caratterizzata da lesioni intertriginose, che si sviluppano sulle placche vegetanti. Le cause esatte della malattia non sono note. Gli autoanticorpi diretti contro i componenti del desmosoma sono responsabili di acantolisi e di schisi intraepidermica. Nel pemfigo volgare, gli autoanticorpi si legano con la desmogleina 1 e 3 (molecole della membrana dei cheratinociti). La diagnosi deve essere presa in considerazione in presenza di bolle sul torace o sul cuoio capelluto. Può essere confermata attraverso analisi istopatologiche standard e con test di immunofluorescenza diretta. Sulla superficie cellulare dei cheratinociti possono osservarsi vescicole intraepidermiche, dovute ad acantolisi soprabasale e a depositi di complemento C3 e/o di IgG (soprattutto IgG1 e IgG4). La gravità della malattia dipende dal livello di anticorpi circolanti. La terapia steroidea sistemica rappresenta la terapia di prima scelta e viene somministrata per un periodo di 12 mesi in assenza di ricadute. Può essere associata a farmaci immunosoppressivi. La prognosi del pemfigo è migliorata significativamente nelle ultime decadi, grazie alla terapia steroidea. Tuttavia, il 5% dei casi va incontro a decesso. In questi casi, la morte avviene durante i primi anni di progressione della malattia, soprattutto in con-

sequenza delle infezioni sistemiche legate al trattamento e, in misura minore, in conseguenza delle infezioni superinfettate. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2007)*.

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale
Associazione Nazionale Pemfigo/Pemfigoide Italy

Pentalogia di Cantrell

ORPHA1335

MIM: 313850

Come suggerito dal termine "pentalogia", questa rara sindrome è caratterizzata da cinque segni clinici: 1) difetti della linea mediana della parete addominale sopraombelicale; 2) deficit del diaframma anteriore; 3) difetti del pericardio diaframmatico; 4) difetti della parte inferiore dello sterno; 5) cardiopatie congenite. Questa combinazione di deformità coinvolge strutture della linea mediana, con esterizzazione del cuore, o ectopia cordis, come difetto principale. L'onfalocele, in particolare al di sopra dell'ombelico, è indicativo per la ricerca delle caratteristiche della pentalogia di Cantrell, soprattutto le cardiopatie e l'ernia diaframmatica anteriore. Le anomalie intracardiache possono essere eterogenee, ma la tetralogia di Fallot o il diverticolo ventricolare sinistro devono orientare la ricerca delle altre malformazioni della pentalogia di Cantrell. I difetti cardiaci costituiscono il fattore più importante che influenza la morbilità e la mortalità. Sono state descritte varie malformazioni rare, associate alla pentalogia, in singoli pazienti: encefalocele, igroma cistico del collo, schisi orofacciale, rene displastico, agenesia della cistifellea, polisplenia. Questi segni possono contribuire alla identificazione precoce, mediante ultrasonografia, delle malformazioni associate. La prevalenza della pentalogia di Cantrell nella popolazione generale è stata stimata in 5,5 casi per milione di bambini nati vivi. Non è stata ancora identificata la causa: anche se questa condizione è sporadica nella maggior parte dei bambini, in alcune famiglie è stata suggerita una trasmissione recessiva legata all'X. In una parte di questi casi potrebbero essere coinvolti i geni localizzati sul cromosoma X (Xq25-q26.1). È stata descritta una estesa famiglia nella quale 5 maschi, per altrettante generazioni, imparentati per via materna, presentavano sei diversi difetti consistenti in malformazioni della linea mediana oppure associate alla linea mediana: idrocefalo, anencefalia, labioschisi, difetto cardiaco congenito, agenesia renale e ipospadia. È stato suggerito che la linea mediana sia un campo di sviluppo e che la mutazione di un singolo gene, per esempio sul cromosoma X, ne interrompa lo sviluppo. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pentosuria

ORPHA2843

MIM: 260800

Laboratori

Diagnosi biochimica di pentosuria

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Pentosuria essenziale

Vedere: Pentosuria

Perdita dell'udito isolata, autosomica dominante, tipo DFNA

Vedere: Sordità neurosensoriale non sindromica, autosomica dominante, tipo DFNA

Perdita dell'udito mista neurosensoriale e conduttiva legata all'X

Vedere: Sindrome di Gusher

Perdita dell'udito neurosensoriale non sindromica, autosomica dominante, tipo DFNA

Vedere: Sordità neurosensoriale non sindromica, autosomica dominante, tipo DFNA

Periartrite nodosa

Vedere: Poliarterite nodosa

Persistenza ereditaria di emoglobina fetale

ORPHA46532

MIM: 141749

Laboratori

Diagnosi molecolare della persistenza ereditaria di emoglobina fetale (geni HBG1, HBG2)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare delle emoglobinopatie

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)

Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Peste

ORPHA707

La peste è una grave infezione batterica dovuta a un batterio Gram-negativo, la *Yersinia pestis*. È estremamente rara in Europa, mentre è diffusa in Africa e, in minor misura, in Asia e America latina. Esistono due forme cliniche della malattia: la peste bubbonica, caratterizzata da linfonodi infiammati e doloranti, definiti "bubboni", febbre alta e uno stato clinico alterato; la peste polmonare, che si manifesta con dolori toracici, espettorato ematico emesso attraverso la tosse, febbre elevata, alterazione dello stato clinico e disturbi della coscienza. La peste è trasmessa dagli animali all'uomo attraverso le pulci. I roditori costituiscono il serbatoio di infezione della malattia. La peste è trasmessa anche da uomo a uomo per via respiratoria. La diagnosi si basa sull'isolamento del batterio dal bubbone, dal sangue, dall'espettorato o dal siero. Molte classi di antibiotici sono efficaci contro la *Yersinia pestis* (aminoglicosidi, tetracicline, cotrimoxazolo, rifampicina, fluoroquinoloni ecc.). In assenza di terapia, il decorso della malattia è rapido e fatale. *Autore: Dott. F. Rachillas (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

PFIC

Vedere: Colestasi intraepatica progressiva familiare

PHA, tipo 1

Vedere: Pseudoipoadosteronismo, tipo 1

Picnocondrogenesi

ORPHA3003

MIM: 265880

La picnocondrogenesi è un'osteochondrodiplosia scheletrica letale caratterizzata da osteosclerosi generalizzata grave. La malattia è molto rara e finora sono stati descritti solo cinque casi (4 maschi e una femmina). La picnocondrogenesi può essere identificata nel periodo prenatale per la presenza di un accorciamento significativo degli arti e idrope fetale, oppure viene diagnosticata alla nascita. I segni clinici principali comprendono la macrocrania, l'edema palpebrale, l'appiattimento del naso, le orecchie a bassa attaccatura, il collo corto, il torace largo e corto, l'addome prominente e il nanismo micromelico grave. L'eziologia non è nota. La ricorrenza tra fratelli di sesso diverso suggerisce una trasmissione autosomica recessiva, anche se non è stata osservata consanguineità tra i genitori. La diagnosi si basa sui segni clinici e su quelli radiologici, che sono caratteristici. I raggi X evidenziano una sclerosi marcata delle ossa facciali e delle estremità e una ridotta ossificazione delle altre ossa. La principale diagnosi differenziale si pone con l'acondrogenesi (si veda questo termine). La diagnosi prenatale di picnocondrogenesi può essere effettuata con l'esame ecografico. La picnocondrogenesi ha un esito letale nel periodo prenatale o nel primo periodo neonatale. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Picnodisostosi

ORPHA763

MIM: 265800

La picnodisostosi è una malattia genetica lisosomiale caratterizzata da osteosclerosi dello scheletro, bassa statura e fragilità ossea. La picnodisostosi è molto rara. La sua prevalenza esatta non è nota, ma dovrebbe essere inferiore a 1/100.000. La malattia è diagnosticata a un'età che varia dai 9 mesi ai 50 anni. In genere, la diagnosi si pone durante l'infanzia, ma è frequente che la malattia sia individuata solo nell'età adulta, in caso di frattura o di un esame sistemico. I segni più frequenti sono l'osteosclerosi, la bassa statura o il nanismo, l'acro-osteolisi delle falangi distali, la fragilità ossea con fratture spontanee e la displasia delle clavicole. I pazienti presentano malformazioni craniche caratteristiche: un cranio voluminoso con presenza di ossa wormiane e persistenza della fontanella anteriore, una mandibola piccola. Possono essere osservati anomalie dentali, come denti cariati, denti mal impiantati o a forma anomala (appuntiti o conici) e un ritardo dell'eruzione dentale. A volte le unghie sono irregolari e spaccate. Molto di rado la malattia si associa all'anemia, all'epatosplenomegalia, ad alterazioni ematologiche, all'insufficienza respiratoria e ad apnee nel sonno. L'insufficienza staturale è variabile, ma piuttosto moderata (da 135 a 150 cm). La trasmissione è autosomica recessiva e la picnodisostosi è dovuta alle mutazioni del gene della cathepsina K (localizzato su 1q21), un enzima lisosomiale, secreto dagli osteoclasti, che permette il clivaggio delle proteine della matrice ossea (collagene tipo I, osteonectina o osteopontina). La diagnosi è clinica e deve essere confermata da un esame radiologico completo dello scheletro e dalle radiografie del cranio. La diagnosi differenziale si pone con l'osteoporosi, l'osteopetrosi, la displasia cleidocranica e l'acro-osteolisi idiopatica (si vedano quest termini). La presa in carico è sintomatica e multidisciplinare e prevede controlli ortopedici, il trattamento delle fratture, in cui il consolidamento è a volte rallentato, e la valutazione della statica vertebrale per individuare le frequenti spondilolistesi. La prognosi è favorevole e la malattia è scarsamente evolutiva. *Autore: Dott. M. Le Merrer (dicembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della picnodisostosi (gene CTSK)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Piede di Madura

Vedere: Micetoma

Pioderma gangrenoso

ORPHA48104

Il pioderma gangrenoso (PG) è essenzialmente una dermatosi neutrofila infiammatoria sterile, caratterizzata da ulcere cutanee ricorrenti, associate a un essudato emorragico o mucopurulento. L'esatta prevalenza del PG non è nota. L'incidenza stimata varia tra 1 e 3,3 ogni 330.000 soggetti. L'incidenza maggiore si verifica tra i 20 e i 50 anni e le femmine sono colpite di più rispetto ai maschi. Dal punto di vista clinico, la malattia esordisce con pustole sterili che progrediscono rapidamente e che evolvono in ulcere molto dolorose, di profondità e grandezza variabili, dai bordi violacei o bluastri, non definiti, circondate da eritema. Sono maggiormente colpiti gli arti inferiori, ma possono essere interessate anche parti del corpo e le mucose. Il decorso clinico può essere mite o maligno, cronico o ricorrente, con una significativa morbidità. In molti casi, il PG si associa a una malattia di base, molto spesso una malattia infiammatoria viscerale, una malattia ematologica o reumatica o un tumore maligno. L'eziologia non è stata ancora determinata con esattezza. La diagnosi di PG si basa sulla concomitanza di un'altra grave malattia, sul quadro clinico tipico, sull'istopatologia e sull'esclusione di altre malattie che possono presentare un quadro clinico simile. Il trattamento del PG è problematico. Non sono in corso sperimentazioni multicentriche, prospettiche, in doppio cieco o randomizzate. I migliori trattamenti documentati sono i corticosteroidi sistemici e la ciclosporina A. Sono usate combinazioni di steroidi con farmaci citotossici nei casi resistenti. L'associazione tra steroidi e sulfamidici è stata usata in alternativa agli steroidi. La terapia anti-TNF-alfa (fattore di necrosi tumorale alfa), usata nella malattia di Crohn, produce un rapido miglioramento del PG. I trapianti cutanei e l'applicazione di cute sintetica possono ridurre il dolore e il rischio di infezioni secondarie. Nonostante i recenti progressi terapeutici, non è facile definire la prognosi del PG. *Autore: Prof. U. Wollina (aprile 2007)*. Tratto da *Pyoderma gangrenosum*. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:19.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Piomiosite

ORPHA764

La piomiosite è un'infezione primitiva del muscolo scheletrico, di solito causata dallo *Staphylococcus aureus*. Questa malattia infettiva è endemica nelle zone tropicali, sporadica in quelle temperate, dove colpisce soprattutto i pazienti immunodepressi. L'incidenza è aumentata con la diffusione dell'AIDS. I primi sintomi sono spesso trascurati e l'evoluzione si manifesta con febbre, sepsi e infiammazione localizzata, di solito ai grandi muscoli degli arti inferiori. L'ecografia, la TAC e la risonanza magnetica confermano la diagnosi. L'agente eziologico può essere isolato biologicamente dalle emocolture, allestite a partire da prelievi chirurgici o radioguidati. Il trattamento si basa sulla terapia antibiotica o sul drenaggio chirurgico. *Autori: Dott. F. Lanterrier, Dott. N. Memin e Dott. O. Lortholary (marzo 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pirimidinemia familiare

Vedere: Deficit di diidropirimidina deidrogenasi

Pitiriasi rubra pilare

ORPHA2897

MIM: 173200

La pitiriasi rubra pilare è una malattia cronica rara, papulo-squamosa, ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da piccole

papule follicolari, chiazze squamose rosso-arancione e ipercheratosi palmoplantare, che possono progredire per formare placche o lesioni eritrodermiche. Sebbene la maggior parte dei casi sia sporadica e acquisita, è nota una forma familiare della malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

PJS

Vedere: Sindrome di Peutz-Jeghers

PKAN

Vedere: Neurodegenerazione associata a pantotenato chinasi

PKAN, forma atipica

Vedere: Neurodegenerazione associata a deficit di pantotenato chinasi, forma atipica

PKAN, forma classica

Vedere: Neurodegenerazione associata a deficit di pantotenato chinasi, forma classica

Plagiocefalia - ritardo mentale legato all'X

ORPHA2898

MIM: 300064

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale grave, brachicefalia, plagiocefalia, fronte prominente e lineamenti del viso marcati. È stata descritta in 2 maschi di una famiglia. Due femmine della stessa famiglia presentavano un ritardo mentale medio, in assenza di distorsioni facciali. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Plagiocefalia sinostotica

Vedere: Plagiocefalia sinostotica isolata

Plagiocefalia sinostotica isolata

ORPHA35098

La plagiocefalia sinostotica isolata (SP) è una forma di craniosinostosi non sindromica caratterizzata dalla fusione prematura di una sutura coronale, che causa deformità del cranio e asimmetria facciale. L'incidenza è stimata in circa 1/10.000 nati. La SP isolata è caratterizzata da arrotondamento della rima palpebrale omolaterale, radice del naso spostata omolateralmente, prominente frontale controlaterale e asimmetria del cranio secondaria alla sinostosi coronale monolaterale. In alcuni casi sono state osservate ipoplasia della faccia e modesta macrocefalia. In alcuni pazienti è stata osservata sordità mono- o bilaterale, ritardo dello sviluppo o problemi di apprendimento. Nel 50% dei neonati sono state descritte anomalie del campo visivo e dei movimenti oculari. La maggior parte dei casi di SP è sporadica, anche se sono state osservate forme familiari (2-3% di tutti i pazienti), a trasmissione autosomica dominante. La maggior parte di questi casi familiari e alcuni casi sporadici è dovuta alla mutazione ricorrente P250R nel recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti (codificato dal gene FGFR3; 4p16.3). La variabilità intrafamiliare del fenotipo da mutazione P250R può essere, all'interno della stessa famiglia, in casi di plagiocefalia e/o di brachidattilia. Tuttavia, sono state identificate le mutazioni di FGFR3 solo in un numero limitato di pazienti (7-10%); in molti casi l'eziologia non è nota e probabilmente non è geneticamente determinata. Possono agire come fattori causali le compressioni intrauterine e, forse, malattie metaboliche o ematologiche

della madre. La diagnosi si basa sull'esame clinico e radiologico con i raggi X e la TAC 3D e/o la risonanza magnetica del cranio. Deve essere raccomandato lo screening molecolare della mutazione di FGFR3 dato che questa mutazione può associarsi ad altre anomalie (lieve brachidattilia e fusione delle ossa del carpo e del tarso) che sono rilevabili solo con gli esami radiografici degli arti. La SP deve essere differenziata dalla plagiocefalia deformante, una forma comune di plagiocefalia secondaria alla posizione supina durante il sonno, che non interessa le suture e non richiede di solito il trattamento chirurgico. La diagnosi differenziale si pone anche con le sindromi associate alla fusione prematura di una sutura coronale (sindromi di Crouzon, Pfeiffer e Saethre-Chotzen; si vedano questi termini); in generale queste forme sindromiche si associano ad anomalie degli arti. L'identificazione della mutazione P250R può essere utile nella diagnosi differenziale della plagiocefalia sinostotica. La correzione chirurgica, che comporta la craniotomia frontale, è il trattamento di prima scelta per la SP isolata. Prima e dopo la chirurgia devono essere valutate le funzioni uditive e visive. La chirurgia espansiva del cranio nel periodo neonatale ha la funzione di salvaguardare lo sviluppo cognitivo dei bambini e degli adolescenti. Tuttavia, l'impatto della chirurgia ricostruttiva sulla funzione visiva non è stato ancora valutato. *Autori: Dott. D. Renier e Dott. J. Bonaventure (ottobre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle craniosinostosi non sindromiche (geni FGFR1, FGFR2 e FGFR3)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Plasmocitoma

ORPHA86855

Il plasmocitoma (mieloma) è una massa localizzata di plasmacellule monoclonali neoplastiche, che rappresenta circa il 5% di tutti i tumori delle plasmacellule. Esistono due forme: il plasmocitoma primitivo dell'osso e il plasmocitoma extramidollare sui tessuti molli. L'80% dei plasmocitomi extramidollari si localizza sul viso e sul collo, di solito nelle vie aeree superiori. L'età media alla diagnosi è 50 anni e il rapporto maschio/femmina è 3:1. La sopravvivenza a lungo termine è possibile attraverso la radioterapia locale, soprattutto nelle forme che interessano i tessuti molli. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Plasmocitoma solitario

Vedere: Plasmocitoma

Pleonostosi di Léri

ORPHA2900

MIM: 151200

La pleonostosi di Léri è caratterizzata da allargamento e deformità dei pollici e valgismo degli alluci (a forma di "vanga"), contratture in flessione delle articolazioni interfalangee, limitazione generalizzata della mobilità articolare, bassa statura e spesso facies "mongoloide". Altri difetti comprendono il genu recurvatum, gli archi neurali posteriori delle vertebre cervicali, l'ispessimento delle fasce del palmo e dell'avambraccio. Sono state descritte solo alcune famiglie su più generazioni. La malattia viene ereditata con modalità autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2009)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

POADS

Vedere: Disostosi acrofaciale postassiale

POF

Vedere: Insufficienza ovarica primitiva

Poichilodermia di Kindler

ORPHA2908

MIM: 173650

Laboratori

Diagnosi molecolare della poichilodermia di Kindler (gene KIND1/FERMT1)

Istituto Dermatologico dell'Immacolata - IRCCS, ROMA
Dr. CASTIGLIA Daniele, Dr. D'ALESSIO Marina, Dr. ZAMBRUNO Giovanna

Poichilodermia di Rothmund-Thomson

Vedere: Sindrome di Rothmund-Thomson

Poichilodermia di Rothmund-Thomson, tipo 1

Vedere: Sindrome di Rothmund-Thomson, tipo 1

Poichilodermia di Rothmund-Thomson, tipo 2

Vedere: Sindrome di Rothmund-Thomson, tipo 2

Poliadenomatosi mammaria

ORPHA50920

La poliadenomatosi mammaria è caratterizzata da fibroadenomi voluminosi multipli ed ecogenicità eterogenea in entrambe le mammelle. Si tratta di una mastopatia benigna causata soprattutto dall'iperplasia delle cellule epiteliali. In genere, insorge durante l'adolescenza o nelle giovani donne di età compresa tra i 15 e i 30 anni. La presa in carico consiste nel controllo ecografico delle mammelle e nella terapia con progesterone, isolato o in combinazione con tamoxifene. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Poliangite microscopica

ORPHA727

La poliangite microscopica (MPA) è una vasculite sistemica necrotizzante, in presenza di pochi o senza precipitati immuni, che interessa i piccoli vasi (capillari, venule e arteriole). Le arterie, soprattutto le piccole arterie, sono spesso ma non sempre coinvolte. Possono essere affetti i vasi di qualsiasi tipo in qualsiasi organo, con una conseguente ampia varietà di segni e sintomi e manifestazioni cliniche aspecifiche. I segni e i sintomi più comuni comprendono le nefriti, le emorragie polmonari, la porpora, le neuropatie periferiche, il dolore addominale, la mialgia e l'artralgia. La MPA è la più comune vasculite dei piccoli vasi associata ad autoanticorpi citoplasmatici antineutrofilici (in inglese AntiNeutrophil Cytoplasmatic Antibodies, ANCA). La maggior parte dei pazienti è positiva alla mieloperossidasi MPO-ANCA (P-ANCA), sebbene la proteinasi 3 PR3-ANCA (C-ANCA) possa anche essere presente. La MPA ha un'incidenza approssimativa di 1/100.000, con una lieve prevalenza negli uomini e con un'età media di insorgenza di circa 50 anni. Il trattamento dei pazienti con MPA consiste in tre fasi: 1) induzione alla remissione, 2) mantenimento della remissione, 3) trattamento delle recidive. La terapia comune per la fase 1 spesso consiste nella somministrazione di ciclofosfamide e corticosteroidi. *Autore: Prof. J.C. Jennette (ottobre 2002)*.

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale

Poliarterite enterica

Vedere: Artrite reattiva

Poliarterite nodosa

ORPHA767

La poliarterite nodosa (PAN) è una vasculite necrotizzante sistemica, che interessa i vasi sanguigni di medie e grosse dimensioni. La prevalenza è stimata in 1/33.000 ed è in forte diminuzione negli ultimi anni. La PAN è presente in tutte le popolazioni e in tutte le fasce d'età, compresi i bambini, anche se è più comune tra i 40 e i 60 anni. Sono colpiti numerosi organi con un'alterazione generale dello stato di salute, rapida perdita di peso, paralisi dei nervi periferici (50-70% dei casi, soprattutto sotto forma di polineurite), malattia renale (circa il 60% dei casi), che può essere grave e richiedere la dialisi, e problemi digestivi (in circa il 50% dei casi; emorragie, perforazione, appendicite, pancreatite ecc.). È quasi sempre presente un'artralgia, mentre la mialgia interessa la metà dei casi. Possono coesistere anche anomalie cardiache (un terzo dei casi) e cerebrali (cefalalgia) e, più raramente, sintomi oculari e genitali (orchite). Sono state osservate forme attenuate della malattia, che interessano esclusivamente la cute, i muscoli e/o le articolazioni. La PAN è immunologicamente mediata. In pochi casi, la malattia insorge dopo infezioni virali (epatite B, oggi in meno del 5% dei casi, rispetto al 36% nel 1985, prima dell'avvento della vaccinazione contro l'epatite B) ma, nella maggior parte dei pazienti, i fattori scatenanti non sono noti. La diagnosi può essere difficile sulla base della sola obiettività clinica. Può essere confermata dalla biopsia dei noduli sottocutanei, neuromuscolari e muscolari. È possibile effettuare anche l'angiografia (eccetto per i casi di insufficienza renale grave), che rileva la presenza di microaneurismi nelle arterie intestinali e renali. La diagnosi differenziale si pone con le altre vasculiti, come la malattia di Takayasu, la malattia di Horton, la sindrome di Churg-Strauss, la granulomatosi di Wegener o la poliangiote microscopica (si vedano questi termini). Il trattamento si basa sulla corticoterapia e, in alcuni casi, sulla somministrazione di ciclofosfamide (in assenza di infezioni virali). Il trattamento antivirale con plasmaferesi è raccomandato nei casi associati a infezioni virali. Il trattamento è efficace in oltre l'80% dei pazienti e la remissione può essere ottenuta nell'arco di 1-3 anni. La prognosi è buona se il trattamento è adeguato e al momento il tasso di sopravvivenza a 5 anni è superiore all'80%. *Autore: Prof. L. Guillevin (novembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi immunologica della poliarterite nodosa

Policlinico Umberto I, ROMA
Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale

Poliarterite con fattore reumatoide negativo

ORPHA85408

Con il termine poliarterite con fattore reumatoide negativo viene descritto un gruppo di condizioni eterogenee non definite in modo preciso, che comprendono forme di poliarterite con fattore reumatoide negativo e forme di artrite oligoarticolare a evoluzione estensiva in meno di 6 mesi dall'esordio. La poliarterite con fattore reumatoide negativo rappresenta circa il 15-20% dei casi di artrite idiopatica giovanile (AIG). La prevalenza è stata stimata in 1-13/22.200 bambini, con un'incidenza annuale di 1-26/700.000 bambini. Le femmine sono più colpite rispetto ai maschi. I segni articolari sono bilaterali, quasi simmetrici e interessano sia le grandi che le piccole

articolazioni. Sono presenti i segni biologici di una malattia infiammatoria. I test del fattore reumatoide sono sempre negativi anche se possono essere presenti anticorpi antinucleari. L'eziologia è difficile da definire data l'eterogeneità. I criteri diagnostici della malattia sono stati stabiliti nel 2001 all'ultimo meeting internazionale di Edmonton. La poliartrite con fattore reumatoide negativo è caratterizzata dalla presenza di un'artrite che interessa cinque o più articolazioni all'esordio della malattia. I criteri di esclusione sono la presenza di un'artrite sistemica o di una psoriasi nel paziente, o i precedenti familiari di psoriasi in un genitore o in un consanguineo di primo grado, la positività all'HLA B27 nei maschi con esordio dell'artrite dopo i 6 anni e l'individuazione del fattore reumatoide IgM in due campioni presi a distanza di tre mesi. Altri criteri di esclusione sono la presenza di spondiloartrite anchilosante, entesite e artrite, sacroileite con un'enteropatia infiammatoria o uveite anteriore acuta nel paziente, o precedenti familiari di una di queste condizioni in un genitore o in un consanguineo di primo grado. La diagnosi differenziale si pone con altre forme di poliartrite (associate a malattie infiammatorie o oncoematologiche). I pazienti devono essere trattati con un approccio multidisciplinare, che rientra nel campo di competenza della reumatologia pediatrica, della fisioterapia, della psicologia e dell'ortopedia infantile. Il trattamento si basa sull'associazione tra agenti antinfiammatori non steroidei (NSAIDS), farmaci antireumatici che modificano l'andamento della malattia (metotrexato come terapia di prima scelta e il fattore di necrosi tumorale TNF-alfa, come terapia di seconda scelta) e la riabilitazione. La corticoterapia è usata a basso dosaggio ed è raramente possibile. In caso di artrite persistente, si raccomandano le iniezioni intrarticolari di corticoidi ad azione ritardata (triamcinilone esacetone). La prognosi è difficilmente determinabile data l'eterogeneità della malattia, anche se la percentuale di remissioni è bassa. *Autore: Dott. C. Job-Deslandre (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Poliartrite sistemica

Vedere: Artrite idiopatica giovanile a esordio sistemico

Policistosi epatica

ORPHA2924

MIM: 174050

La policistosi epatica è una malattia genetica caratterizzata dalla comparsa di numerose cisti diffuse su tutto il fegato. L'esatta prevalenza nella popolazione generale è sconosciuta. Le donne sono maggiormente colpite e presentano cisti più grandi rispetto a quelle riscontrate negli uomini. Le cisti compaiono generalmente intorno ai 40 anni e non sono individuabili prima. Il loro numero e la loro grandezza aumentano con l'età. I sintomi dipendono dalla massa e quindi dall'effetto di compressione e comprendono la distensione addominale, la sazietà precoce, la dispnea e i dolori dorsali legati all'epatomegalia. Altre complicazioni (emorragia intracistica o rottura delle cisti) possono causare dolori addominali acuti. La funzione epatica è generalmente normale e non è presente ipertensione portale. Le manifestazioni extraepatiche sono molto rare e possono comprendere aneurismi intracranici (di solito di piccola portata e con un basso rischio di rottura) e anomalie della valvola mitrale. Le cisti epatiche originano dalla crescita anomala dell'epitelio biliare o dalla dilatazione delle ghiandole peribiliari. Esistono casi sporadici ma, nella maggior parte dei casi, la trasmissione è autosomica dominante. La presenza di cisti epatiche multiple ricorre nella policistosi renale autosomica dominante, ma quella di tipo epatico è geneticamente differente da questo tipo di policistosi renale associata alle cisti epatiche. Sono usate per la diagnosi l'ecografia, la TAC o la risonanza magnetica. Nei pazienti a rischio (con precedenti

familiari), il criterio diagnostico è la presenza di una o più cisti nei pazienti con meno di 40 anni e di più di tre cisti in quelli più anziani. Per i pazienti che non hanno precedenti familiari, il criterio preso in esame è la presenza di più di 20 cisti. Il trattamento dipende dall'estensione, dalla distribuzione e dall'anatomia delle cisti e può comprendere l'aspirazione percutanea delle cisti, la sclerosi alcolica, la fenestrazione delle cisti, l'epatectomia parziale e addirittura il trapianto del fegato (in rari casi in cui l'epatomegalia sia particolarmente invalidante). Nella maggior parte dei pazienti affetti da policistosi epatica, la prognosi è buona e non è necessario nessun trattamento. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Policitemia da stress

Vedere: Sindrome di Gaisbock

Policitemia primitiva familiare

ORPHA90042

MIM: 133100

Laboratori

Diagnosi molecolare di policitemia giovanile ad eritropoietina elevata (gene VHL)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Policitemia primitiva familiare e congenita

Vedere: Policitemia primitiva familiare

Policitemia rubra vera

Vedere: Policitemia vera

Policitemia vera

ORPHA729

MIM: 263300

La policitemia vera (PV) è una malattia mieloproliferativa acquisita caratterizzata dall'aumento assoluto della massa dei globuli rossi dovuta ad una loro proliferazione incontrollata, spesso associata a una produzione incontrollata anche dei globuli bianchi e delle piastrine. L'incidenza annuale stimata è circa 1/36.000-1/10.000 e la prevalenza 1/3.3000. La PV si presenta a tutte le età, ma è più comune nei pazienti tra 50 e 70 anni. All'esordio spesso i sintomi sono insidiosi e possono comprendere cefalea, capogiri e vertigini, acufeni, alterazioni del visus, prurito dopo un bagno, colore rubicondo al viso, al palmo delle mani, al letto ungueale, alle mucose e alla congiuntiva. Possono verificarsi complicanze quali trombosi dei vasi arteriosi (nei territori del sistema nervoso, del cuore e nelle regioni periferiche), angina pectoris o claudicazione intermittente, o trombosi dei vasi venosi che comprendono la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare, le trombosi nelle regioni splancniche (trombosi della vena porta e sindrome di Budd-Chiari; si vedano questi termini) ed emorragie tra cui il sanguinamento delle gengive, ecchimosi ed emorragie gastrointestinali. Nella PV può essere presente una splenomegalia. La mielofibrosi, la leucemia acuta o la sindrome mielodisplastica si riscontrano in una minoranza di pazienti, e di solito sono tardive. I sintomi sono causati dall'aumentata viscosità del sangue che compromette la microcircolazione, per il marcato aumento delle cellule nel sangue. Questo aumento è causato da un'espansione clonale anomala delle cellule staminali che interferisce o sopprime la normale crescita e maturazione delle cellule stesse. L'esatta origine della trasformazione di queste cellule è ancora argomento di

discussione, ma nella maggior parte dei pazienti è presente una mutazione somatica nell'esone 14 del gene JAK2 (JAK2-V617F) e, meno frequentemente, una mutazione somatica nell'esone 12 dello stesso gene. La diagnosi si basa sulla combinazione di alcuni dei seguenti criteri: HC >52% o Hb >185 g/L in pazienti di sesso maschile; HC >48% o Hb >165 g/L in pazienti di sesso femminile, un aumento della massa dei globuli rossi (>125% rispetto ai valori normali), la presenza di V617F o una mutazione nell'esone 12 del gene JAK2 bassi livelli di EPO in circolo, formazione spontanea di colonie da progenitori della linea eritroide e, nei rari casi in cui è assente una mutazione del gene JAK2, l'evidenza di un disturbo mieloproliferativo alla biopsia del midollo osseo. La diagnosi differenziale deve escludere le malattie mieloproliferative Ph1 negative (MPD) (trombocitosi essenziali e metaplasia mieloide agnogenica; si vedano questi termini). Nei pazienti con poliglobulia senza mutazione in JAK2 devono essere prese in considerazione le cause di una eritrocitosi primaria congenita e di una eritrocitosi secondaria. Nei pazienti con PV associata a MPD appartenenti alla stessa famiglia, si deve considerare la diagnosi di una predisposizione familiare alla MPD. I pazienti con PV devono essere valutati singolarmente. Il trattamento si basa sulla flebotomia per migliorare la circolazione del sangue. Il valore dell'ematocrito da raggiungere è 45%. La citoriduzione dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con rischio aumentato di trombosi per età superiore ai 60 anni, pregresse trombosi, malattie dei vasi periferici o ipertensione. L'idrossiurea rimane il farmaco di prima scelta per i pazienti più anziani. È stato dimostrato che basse dosi di aspirina riducono il rischio di trombosi nei pazienti che non presentano controindicazioni specifiche. Inoltre, si può somministrare l'anagrelide per ridurre la conta piastrinica. La PV è una malattia cronica. La sopravvivenza dei pazienti trattati è identica a quella della popolazione generale o ridotta (con una mortalità 1,6 volte più alta rispetto alla popolazione generale). *Autore: Prof. J. Brière (luglio 2010)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della policitemia vera (gene JAK2)

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA

Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMÌ Corrado

Diagnosi molecolare delle sindromi mieloproliferative (gene JAK2)

Biodiversity, BRESCIA

Dr. ALBAROSA Ruth, Dr. MANTERO Giovanni

Diagnosi molecolare della policitemia vera (gene JAK2)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Diagnosi molecolare della policitemia vera (gene JAK2)

Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, LODI

Dr. CAMBIÈ Giuseppe, Dr. DEGIULI Alberto

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Policondrite ricorrente

ORPHA728

La policondrite ricorrente (RP) è una malattia infiammatoria multisistemica a eziologia sconosciuta, che colpisce la cartilagine. È caratterizzata da episodi ricorrenti di infiammazione, che coinvolgono le strutture cartilaginee e causano danno e distruzione tissutale. Possono essere coinvolti tutti i tipi di cartilagine. Predomina la condrite della cartilagine auricolare, nasale e tracheale, suggerendo una risposta del sistema immunitario ad antigeni tessuto-specifici, come il collagene II e la proteina della matrice della cartilagine (ma-

trillina-1). I pazienti presentano un ampio spettro di segni e sintomi clinici che spesso sollevano importanti dubbi diagnostici. In circa un terzo dei pazienti, la RP si associa a vasculite e alle malattie reumatiche autoimmuni. I tipi di vasculite più frequentemente osservati variano dalla vasculite leucocitoclastica cutanea isolata alla poliangeite sistemica. Possono essere colpiti i vasi di tutti i diametri e la vasculite dei grandi vasi è una complicazione osservata spesso e potenzialmente fatale. La seconda malattia più frequentemente associata è una malattia reumatica autoimmune, soprattutto l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico. Altre malattie associate alla RP sono le malattie ematologiche maligne, i disturbi gastrointestinali e le malattie endocrine. La policondrite ricorrente è generalmente una malattia progressiva. La maggior parte dei pazienti presenta manifestazioni infiammatorie intermittenti o fluttuanti. Nel Rochester (Minnesota) l'incidenza annuale stimata è 3,5/1.000.000. L'età di massima incidenza della malattia è la quinta decade, anche se sono stati riportati casi sia molto più precoci che molto più tardivi. Il trattamento di elezione è il prednisone, ma rivestono un ruolo importante anche i farmaci immunosoppressori. Il metotrexato sembra essere un farmaco efficace e ben tollerato che permette di evitare l'utilizzo degli steroidi. *Autore: Prof. A. Drosos (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi immunologica della policondrite ricorrente

Policlinico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Polidattilia a specchio - segmentazione vertebrale - anomalie degli arti

ORPHA3004

Questa sindrome è caratterizzata da polidattilia "a specchio", ipersegmentazione vertebrale e gravi difetti congeniti degli arti. Possono essere presenti anche atresia duodenale e agenesia del timo. Fino ad oggi è stata descritta in 4 neonati non consanguinei, identificati attraverso un programma di screening delle malformazioni congenite effettuato in Spagna. La prevalenza è stata stimata in circa 1/330.000. L'eziologia non è nota. Tuttavia, è stato ipotizzato che la sindrome sia causata da un difetto di espressione di un gene di controllo dello sviluppo. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Polidattilia del pollice

Vedere: Polidattilia preassiale

Polidattilia - labiopalatoschisi - ritardo psicomotorio

Vedere: Sindrome di Joubert con coinvolgimento oro-faciodigitale

Polidattilia - miopia

ORPHA2917

MIM: 174310

L'associazione tra polidattilia postassiale ai quattro arti e miopia progressiva è stata descritta in un'unica famiglia con 9 persone affette su 4 generazioni, una delle quali presentava anche ernie inguinali e criptorchidismo. Si tratta probabilmente di una condizione autosomica dominante. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Polidattilia postassiale

ORPHA2918

MIM: 174200

La polidattilia postassiale è definita dalla presenza di un dito soprannumerario vicino al V dito delle mani e/o dei piedi. Questa anomalia è presente in un neonato ogni 2.000 in Europa. È dieci volte più frequente in Africa. Può essere isolata o fare parte di una sindrome malformativa multipla, che può essere legata alle mutazioni di uno o diversi geni (sono state identificate finora 90 sindromi) o ad anomalie cromosomiche (delezione, inversione, duplicazione, traslocazione ecc.). La forma isolata consiste in una polidattilia tipo A, nella quale il dito è completamente formato, o tipo B, nella quale il dito aggiuntivo si presenta come una appendice cutanea. La polidattilia postassiale viene di solito trasmessa come carattere autosomico dominante con penetranza ed espressività variabili. Finora sono stati identificati un gene e tre loci: GLI3 (localizzato sul cromosoma 7p13.6), PAPA2 (polidattilia postassiale tipo A2, 13q21-q32), PAPA3 (19p13.1-13.2) e PAPA4 (7q21-7q34). Il locus PAPA2 si associa alla polidattilia tipo A, mentre entrambi i tipi, A e B, sono stati descritti nelle famiglie con mutazioni del gene GLI3 o concatenate ai loci PAPA3 e PAPA4. La presa in carico è chirurgica e ha unicamente finalità estetiche. *Autore: Prof. D. Lacombe (agosto 2007)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della polidattilia postassiale tipo A e B (gene GLI3)**

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Associazioni

RAGGIUNGERE – Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti – ONLUS

Polidattilia postassiale - schisi mediana del labbro superiore

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 5

Polidattilia postassiale, tipo A

ORPHA93334

MIM: 174200

Laboratori**Diagnosi molecolare della polidattilia postassiale tipo A e B (gene GLI3)**

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Polidattilia postassiale, tipo B

ORPHA93335

MIM: 174200

Laboratori**Diagnosi molecolare della polidattilia postassiale tipo A e B (gene GLI3)**

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Polidattilia preassiale

ORPHA2922

MIM: 174400

La polidattilia preassiale, o polidattilia sul lato radiale/tibiale della mano/piede comprende un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche, classificate in quattro sottotipi: 1) polidattilia del pollice/alluce; 2) pollice trifalangeo; 3) polidattilia dell'indice; 4) polisindattilia. Complessivamente, questi difetti si manifestano in circa 1/4.000 nati. La polidattilia del pollice/alluce consiste nella duplicazione di una o più strutture scheletriche in un pollice/alluce bifalangeo. L'espressione varia tra l'allargamento semplice della

falange distale, con lieve bifidità dell'estremità, alla duplicazione completa del pollice/alluce, compreso il primo metacarpo/metatarso. Nei pollici trifalangei (sottotipo 2), il pollice è opponibile e il corrispettivo metacarpo è normale. Questo difetto si associa spesso alla duplicazione dell'alluce. È stata dimostrata concatenazione genica di una forma del difetto tipo 2 con la regione 7q36 e in alcuni casi sono state identificate delezioni cromosomiche criptiche. Un esempio storico riguarda la famiglia di Scipione, nella quale il pollice era trifalangeo unico o duplicato (sottotipo 3), opponibile o non opponibile, un difetto trasmesso per oltre 200 anni. In alcuni casi è presente polidattilia preassiale del I e del II dito dei piedi. La polisindattilia è classificata come polidattilia preassiale tipo 4. Il pollice è duplicato solo in forma lieve, mentre il III e IV dito presentano vari gradi di sindattilia. La malformazione del piede è più costante e consiste nella duplicazione parziale o completa del I o del II dito e la sindattilia di tutte le dita. Si tratta probabilmente dello stesso difetto definito anche polidattilia crociata tipo 1, che è caratterizzata dalla coesistenza di polidattilia preassiale e postassiale con discrepanza negli assi della polidattilia tra le mani e i piedi. È stato dimostrato che alcuni di questi difetti sono causati da mutazioni nel gene GLI3. L'arto superiore è interessato più comunemente, rispetto a quello inferiore. Nelle famiglie con pollice trifalangeo o polisindattilia si può osservare anche la duplicazione di un pollice bifalangeo o la duplicazione dell'alluce. Questa condizione viene osservata molto più frequentemente nei maschi e colpisce preferibilmente il lato destro. Le polidattilie preassiali sono di solito monolaterali (80-90%). Sono due volte più frequenti negli indiani d'America rispetto ai caucasici e da tre a quattro volte più frequenti nei caucasici rispetto alle popolazioni nere. La polidattilia preassiale delle mani e/o piedi fa anche parte di un grande numero di condizioni sindromiche. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2005)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Polidattilia preassiale - coloboma - deficit cognitivo - bassa statura

ORPHA2921

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo di crescita, deficit cognitivo, polidattilia preassiale e colobomi. È stata descritta in 2 fratelli (fratello e sorella). È verosimile che la trasmissione sia autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Polidistrofia sclerosante progressiva di Alpers

Vedere: Sindrome di Alpers

Poliendocrinopatia autoimmune - candidiasi - distrofia ectodermica sindromica

Vedere: Poliendocrinopatia autoimmune, tipo 1

Poliendocrinopatia autoimmune, tipo 1

ORPHA3453

MIM: 240300

La poliendocrinopatia autoimmune tipo 1 o sindrome APECED è una malattia genetica che insorge nell'infanzia o nella prima adolescenza in combinazione con una candidiasi mucocutanea cronica, l'ipoparatiroidismo e l'insufficienza autoimmune dei surreni. È una malattia rara, più frequente nelle popolazioni con elevati tassi di matrimoni consanguinei e, a causa di un effetto del fondatore, è più frequente in Finlandia, dove la prevalenza è stimata in 1/25.000. Nella Francia nord-occidentale la prevalenza è stimata in 1/500.000. Il primo se-

gno della malattia (di solito la candidiasi) si presenta nell'infanzia, insieme ad altri segni che insorgono gradualmente. La candidiasi interessa in particolare le mucose della bocca, le unghie, meno spesso i genitali e di rado la cute. Il segno endocrino autoimmune più frequente è l'ipoparatiroidismo (79-96% dei casi). L'insufficienza surrenalica si evidenzia molto spesso in concomitanza con un deficit dei mineralcorticoidi e dei glucocorticoidi (78% dei casi). È possibile la presenza di un'insufficienza ovarica. Sono rari il diabete tipo 1, la tiroidite autoimmune e l'ipofisite linfocitaria. Sono frequenti altri segni autoimmuni: il malassorbimento intestinale, la gastrite atrofica, l'epatite autoimmune, l'alopecia, la vitiligine, l'ipoplasia dello smalto dei denti, la distrofia ungueale, la cheratocongiuntivite e le alterazioni reumatologiche, scheletriche, muscolari, renali, bronchiali ed ematologiche. L'atrofia splenica favorisce la comparsa di infezioni gravi. È presente un'elevata variabilità fenotipica, a volte anche all'interno della stessa famiglia, e il numero dei segni è molto variabile (da 1 a 10). La malattia è dovuta alle mutazioni del gene AIRE (21q22.3) che codifica per il fattore di trascrizione AIRE, coinvolto nei meccanismi di tolleranza immunologica e contribuisce alla selezione negativa dei linfociti T autoreattivi nel timo, nei linfonodi e nella vescica. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sulla presenza di almeno due delle seguenti tre malattie: candidiasi mucocutanea, ipoparatiroidismo e insufficienza surrenalica. Nei casi in cui un fratello o una sorella del paziente siano affetti, è sufficiente solo uno dei tre criteri per sospettare la diagnosi, che può essere poi confermata con le analisi molecolari. La presenza di numerosi anticorpi, in particolare quelli organo-specifici (che a volte possono anticipare un attacco viscerale) o di anticorpi più generici (AC anti-interferone), possono aiutare a stabilire la diagnosi. Le diagnosi differenziali si pongono con la sindrome IPEX e soprattutto con la poliendocrinopatia autoimmune tipo 2. Anche se non è consigliata la diagnosi prenatale, la consulenza genetica può essere utile. La presa in carico è sostanzialmente sintomatica. La terapia sostitutiva ormonale è utilizzata per trattare i disturbi endocrini. È efficace per il trattamento della candidiasi un lungo ciclo di antifungini per via orale, anche se alcuni pazienti sono resistenti a questi farmaci. È consigliato il trattamento immunosoppressivo nei casi di epatite o malassorbimento grave. La prognosi è variabile. Tanto più precocemente si manifestano i sintomi, tanto più numerosi sono gli organi coinvolti. La prognosi può essere aggravata dal carcinoma del cavo orale o dell'esofago a cellule squamose, dalla sepsi, dall'epatite fulminante, dall'insufficienza renale secondaria alla nefrite interstiziale o al coinvolgimento dei bronchi. In media i pazienti vivono fino ai 40 anni, ma l'età varia considerevolmente a seconda della gravità dei disturbi. *Autori: Prof. J.L. Wémeau e Dott. E. Proust-Lemoine (febbraio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della poliendocrinopatia autoimmune tipo 1 (sindrome APECED)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare della poliendocrinopatia autoimmune tipo 1 (sindrome APECED) (gene AIRE)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA
Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele,
Dr. SAVOLDI Gianfranco

Diagnosi molecolare della poliendocrinopatia autoimmune tipo 1 (sindrome APECED) (gene AIRE)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

Associazione Malattie Rare "Mauro Baschirotto" - ONLUS AIPA - Associazione Italiana Pazienti Addison
AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Polimicrogria

ORPHA35981

MIM: 300388

La polimicrogria (PMG) è una malformazione della corteccia cerebrale, caratterizzata da eccessivo numero di giri e solchi poco profondi. L'esame microscopico rileva una anomalia della stratificazione corticale. La distribuzione topografica della PMG è variabile, anche se la PMG perisilviana bilaterale simmetrica è la forma più frequente. La PMG si manifesta con lieve ritardo mentale, epilessia e paralisi pseudobulbare, che causano difficoltà del linguaggio, dell'apprendimento e dell'alimentazione. La gravità della PMG dipende dalla localizzazione e dalle dimensioni dell'area colpita. La maggior parte dei casi è sporadica, ma esistono forme familiari che sembrano rispettare tutti i possibili modelli ereditari. Sono state identificate due forme genetiche di polimicrogria: bilaterale perisilviana, il cui gene mappa sul cromosoma X (Xq28), e bilaterale frontoparietale, sul cromosoma 16, che è causata da mutazioni del gene GPR56. Esistono anche forme non genetiche della PMG, dovute in particolare a infezioni intrauterine da citomegalovirus o ad anomalie della perfusione placentare. L'incidenza delle diverse forme della PMG non è nota, ma la frequenza complessiva di tutte le displasie corticali è circa 1/2.500 nati. Non è disponibile nessuna terapia, ma le crisi epilettiche possono essere trattate con farmaci antiepilettici. *Autore: Dott. L. Villard (aprile 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della polimicrogria (geni GPR56 e SRPX2)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Polimiosite

ORPHA732

Le polimiositi sono malattie muscolari infiammatorie a eziologia ignota. A seconda del tipo di miopatia infiammatoria, alla malattia possono contribuire alcuni disturbi immunitari, come suggerito da varie evidenze cliniche, biologiche e sperimentali. Le polimiositi compaiono quasi esclusivamente nell'età adulta. Si tratta di una malattia acquisita, anche se talvolta può esistere una suscettibilità genetica, e può manifestarsi in modo acuto oppure progressivo. Clinicamente è caratterizzata da debolezza muscolare, che coinvolge principalmente i muscoli prossimali degli arti (spalle, braccia, cosce), da mialgie (nel 60% dei pazienti) e possibili infiammazioni dei muscoli faringei, con conseguenti disturbi della deglutizione, che rendono necessario il ricovero d'urgenza presso centri specializzati. Altri sintomi, come le artralgie e le palpazioni, sono più rari. La diagnosi si basa sull'esame clinico, sull'aumento (incostante) degli enzimi muscolari, in particolare chinofosfochinasi (CPK) e aldolasi, sul quadro immunologico, sui dati dell'elettromiografia e, soprattutto, sui risultati della biopsia muscolare, l'unico parametro in grado di confermare la diagnosi con certezza. Le polimiositi possono associarsi ad altre malattie, in particolare quelle di natura autoimmune, alla patologia tumorale e alle infezioni virali che devono essere ricercate sistematicamente nel quadro della malattia. Le polimiositi sono connettivi rare, la cui incidenza annuale è stimata intorno a 5-10 casi per milione di abitanti e la prevalenza da 6 a 7 casi su 100.000 persone. Il trattamento si basa sulle terapie immunomodulatrici e sulla chinesiterapia, una volta superata la fase acuta infiammatoria. La corticoterapia rappresenta il trattamento di prima scelta, valido a lungo termine in oltre il 60-70% dei casi. In caso di resistenza primitiva o secondaria, d'intolleranza o di dipendenza dai corticosteroidi, possono essere proposti differenti farmaci immunosoppressori, con efficacia variabile a seconda dei prodotti utilizzati. Negli ultimi anni sono state sperimentate nuove terapie nelle miositi resistenti alle terapie classiche, in particolare la ciclosporina

e soprattutto le immunoglobuline umane polivalenti per via endovenosa. Numerosi protocolli clinici fondamentali e terapeutici sono in corso di sperimentazione per queste miopatie infiammatorie. *Autore: Prof. P. Chérin (marzo 2003)*.

Laboratori

Diagnosi immunologica della polimiosite

Policlinico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale

UILD - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Polineuropatia acuta idiopatica demielinizante

Vedere: Poliradiculoneuropatia acuta infiammatoria demielinizante

Polineuropatia amiloide da transtiretina

Vedere: Polineuropatia amiloide familiare

Polineuropatia amiloide familiare

ORPHA85447

MIM: 105210

La polineuropatia amiloide familiare (FAP) o polineuropatia amiloide da transtiretina (TTR) è una neuropatia sensitivo-motoria progressiva e del sistema autonomo a esordio nell'età adulta. Sono comuni la perdita di peso e il coinvolgimento cardiaco; possono anche insorgere complicazioni oculari o renali. La prevalenza mondiale non è nota, mentre quella nella popolazione giapponese è stata stimata in circa 1 per milione. La FAP è clinicamente eterogenea, con quadri clinici correlati al genotipo e all'origine geografica. La FAP di solito si presenta come una polineuropatia sensitiva con disturbi del sistema autonomo. I sintomi iniziali comprendono le parestesie, le lesioni trofiche o dolorose ai piedi, i disturbi gastrointestinali o la perdita di peso. Il disturbo sensitivo più importante riguarda l'insensibilità al dolore e alla temperatura. Insorgono secondariamente disturbi motori. I sintomi correlati alle alterazioni del sistema autonomo comprendono l'ipotensione posturale e i disturbi genitourinari e gastrointestinali. La FAP viene trasmessa come carattere autosomico dominante ed è dovuta alle mutazioni del gene TTR (18p12.1). Sono state identificate più di 40 mutazioni di TTR che si associano a quadri clinici diversi, a diversa età di esordio ed evoluzione della malattia. La variante più comune è Val30Met, relativamente alla quale sono stati identificati vari foci endemici, in particolare in Portogallo, Giappone e Svezia. Tuttavia, il fenotipo Val30Met è variabile in questi tre Paesi. Ai fini diagnostici è necessario identificare le mutazioni di TTR associate alla malattia, anche se l'identificazione della mutazione patogenetica non viene considerata diagnostica, in quanto la penetranza non è completa. Per la diagnosi definitiva sono necessari i rilievi clinici e la biopsia tissutale (nervi, reni, ghiandole salivari labiali, tessuto adiposo sottocutaneo, mucosa rettale). I depositi di amiloide si colorano con il rosso Congo al microscopio ottico e mostrano birifrangenza verde alla microscopia a luce polarizzata. La diagnosi differenziale si pone con la neuropatia diabetica, la polineuropatia demielinizante infiammatoria cronica, e l'amiloide da apolipoproteina A1, gelsolina e catene leggere. La consulenza genetica deve essere offerta alle famiglie a rischio e l'individuazione in fase presintomatica dei consanguinei di un caso indice è importante per la diagnosi precoce. La diagnosi prenatale sui villi coriali deve essere offerta ai pazienti con forme a esordio precoce (<40 anni) di FAP. La presa in carico della FAP deve essere multidisciplinare e coinvolgere il neurologo, il genetista, il cardiologo e il chirurgo epatico. Il trapianto del fegato è al momento l'unico trattamento in grado di prevenire la sintesi delle varianti amiloidegeniche di TTR. Il trapianto del fegato può fermare la progressione della

malattia negli stadi precoci. I trattamenti sintomatici sono essenziali per la neuropatia del sistema autonomo e per quella sensitivo-motoria, nonché per le complicazioni viscerali. La FAP è una malattia grave e disabilitante. Possono svilupparsi gravi segni cardiaci, renali e oculari. La morte si verifica circa 10,8 anni dopo l'esordio dei sintomi, può sopraggiungere improvvisamente o può essere secondaria a infezioni o a cachessia. *Autore: Prof. D. Adams (ottobre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della polineuropatia amiloide familiare (gene TTR)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi molecolare della polineuropatia amiloide familiare

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO

Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare della polineuropatia amiloide familiare da transtiretina (gene TTR)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Polineuropatia associata a gammopatia monoclonale IgM con anti-MAG

ORPHA639

La polineuropatia associata a gammopatia monoclonale IgM (MG) con attività anti-MAG (glicoproteina-mielina-associata) è una polineuropatia pura o prevalentemente sensitiva con decorso clinico cronico. Colpisce di solito gli uomini, tra i 50 e i 60 anni. Le indagini elettrofisiologiche evidenziano una demielinizzazione prevalentemente distale delle fibre nervose. È stato osservato anche un modesto aumento del contenuto proteico del liquido cerebrospinale, in assenza di ipercellularità. La MG è, in genere, benigna e viene anche definita gammopatia monoclonale di significato non noto (MGUS). Nel 50-60% dei pazienti si associa ad attività anti-MAG, il cui titolo si determina con metodi standard e, nella maggior parte dei casi, si accompagna ad anticorpi antiglicolipidici. Il decorso clinico è lentamente progressivo ed esita in deficit sensitivo e handicap funzionale grave. Il trattamento si basa sulla somministrazione di immunosoppressori, anche se la sua efficacia deve essere valutata prendendo in considerazione il rischio di emopatie maligne (linfoma, leucemia). L'efficacia di queste terapie è comunque bassa (in particolare la ciclofosfamide) e il rischio di complicazioni elevato. I pazienti ricevono un limitato o nessun beneficio dalla terapia con interferone alfa e con gammaglobulina per via endovenosa (IVIg). Il clorambucile è efficace nel 40% dei casi. Sono stati proposti per la terapia anche altri farmaci immunosoppressori, come la ciclofosfamide e la fludarabina (riservati al trattamento delle gammopatie associate a una massa tumorale, in quanto il suo dosaggio è difficile). Recentemente è stato sperimentato un trattamento alternativo con rituximab (un anticorpo monoclonale anti-CD20) in studi pilota aperti. Sono state svolte due sperimentazioni cliniche sulla malattia (una negli USA, l'altra in Francia e in Svizzera). *Autore: Prof. J.-M. Léger (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Polineuropatia infiammatoria acuta

Vedere: Poliradiculoneuropatia acuta infiammatoria demielinizante

Poliomielite

ORPHA2912

La poliomyelite è un'infezione virale causata da qualsiasi dei tre sierotipi del poliovirus umano, che appartiene alla famiglia degli Enterovirus. Molto spesso esordisce acutamente con

paralisi flaccida. Colpisce principalmente bambini sotto i 5 anni. La trasmissione è soprattutto interpersonale, per lo più avviene attraverso il circolo orofecale. Di solito l'infezione è limitata al tratto gastrointestinale e nasofaringeo ed è spesso asintomatica. Può essere interessato il sistema nervoso centrale, soprattutto il midollo spinale, portando ad una paralisi rapidamente progressiva. Colpisce soprattutto i motoneuroni. Possono sopraggiungere encefaliti. Il virus si replica nel sistema nervoso e colpisce in particolare i motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale ("polio" significa "grigio"). La poliomielite deve essere distinta, mediante l'isolamento del virus nelle feci, dalle altre condizioni con paralisi. La prevenzione è l'unica cura per la poliomielite paralitica. Sono disponibili due vaccini contro la poliomielite: un vaccino inattivo iniettabile e un vaccino vivo attenuato che viene assunto per bocca. L'Europa è stata dichiarata libera da polio nel giugno 2002 e l'immunizzazione e la sorveglianza continuano a mantenerla libera dalla polio. I progressi nell'eradicazione globale della poliomielite sono stati degni di nota fin dal loro inizio nel 1988. Nel 1988, la poliomielite era endemica in 125 Paesi e si stimava che 1.000 bambini restavano paralizzati ogni giorno a causa del poliovirus selvatico. Alla fine del 2003, erano sei i Paesi poli endemici (Afghanistan, Egitto, India, Niger, Nigeria, Pakistan), e meno di 3 bambini al giorno restavano paralizzati per il poliovirus. La Global Poliomyelitis Eradication Initiative continua. Attualmente, sono solo quattro i Paesi endemici (Pakistan, Afghanistan, India e Nigeria) e 2.000 casi riportati globalmente nel 2006. *Autori: Dott. D. Heymann e Dott. B. Aylward (gennaio 2010).*

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Poliposi a "cappuccio"

ORPHA160148

La poliposi a "cappuccio" è caratterizzata da polipi infiammatori multipli e caratteristici del colon, che si localizzano prevalentemente nella porzione rettosigmoidica dell'intestino crasso (dal retto al colon distale). In Europa e in Giappone sono stati descritti circa 20 pazienti (maschi e femmine), con un'età di esordio tra 12 e 82 anni. I principali sintomi sono la diarrea emorragica e mucoide acuta, con dolore addominale e tenesmo. È molto frequente la costipazione. Non è nota la patogenesi della poliposi a "cappuccio". Sono stati suggeriti come fattori causali l'infiammazione e l'ischemia delle mucose, le anomalie della motilità, lo stress meccanico e le infezioni (*Helicobacter pylori*) del colon. È stata osservata la ricorrenza familiare. La diagnosi si basa sui sintomi clinici e sul quadro endoscopico. Le alterazioni endoscopiche caratteristiche comprendono i polipi sessili multipli, di colore rosso, nel retto e nel colon sigmoide, localizzati sulla sommità delle pliche trasversali, intervallati da mucosa normale. La diagnosi viene confermata dall'esame istopatologico, in quanto la poliposi "a cappuccio" è caratterizzata da cripte iperplastiche tortuose e allungate associate a infiltrati di cellule infiammatorie miste nelle tuniche proprie e a ulcera superficiale, ricoperta da un "cappuccio" di tessuto di granulazione infiammatorio. Le analisi di laboratorio di solito rivelano ipoproteinemia e aumento della clearance fecale dell'alfa-1-antitripsina da enteropatia con perdita di proteine. La diagnosi differenziale si pone con la malattia infiammatoria dell'intestino, la sindrome di Cronkhite-Canada (si vedano questi termini), la sindrome con prolasso mucoso, la sindrome dell'ulcera rettale isolata, gli pseudopolipi, i tumori e i polipi infiammatori. Al momento non è stato individuato nessun trattamento efficace o specifico. Vengono utilizzate per questi pazienti le stesse terapie farmacologiche impiegate nelle malattie infiammatorie dell'intestino, nella malattia di Crohn e nella colite ulcerativa (si vedano questi termini). In diversi casi, si sono dimostrati efficaci il metronidazolo, l'infliximab e i corticosteroidi. In alcuni casi, sono stati osservati miglioramenti dopo estirpazione dell'infezione da *Helicobacter pylori*. Dato che le terapie farmacologi-

che sono di solito inefficaci, può essere necessaria la resezione del sigma o la proctocolectomia (in caso di ricorrenza della malattia). La chirurgia può evitare in una remissione completa a breve termine, anche se è comune la ricorrenza dei sintomi e non sono noti i meccanismi di progressione della malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Poliposi adenomatosi colon-rettale

Vedere: Poliposi adenomatosi familiare

Poliposi adenomatosi familiare

ORPHA733

MIM: 175100

La poliposi adenomatosi familiare (FAP) è caratterizzata da comparsa, nella seconda decade di vita, di centinaia o migliaia di adenomi nel retto e nel colon. La FAP ha un'incidenza alla nascita di circa 1/8.300. Ha un'uguale frequenza nei due sessi. Rappresenta meno dell'1% dei tumori colon-rettali (TCR). Nell'Unione Europea la prevalenza è stimata in circa 1/11.300-1/37.600. Molti pazienti sono asintomatici per anni, sino a quando gli adenomi diventano così grandi e numerosi da causare sanguinamento rettale e anemia o quando si sviluppa un tumore. Di solito il tumore si sviluppa una decade dopo la comparsa dei polipi. Sintomi specifici sono la costipazione o la diarrea, dolori addominali, masse palpabili all'addome e calo ponderale. La FAP presenta sintomi extraintestinali come osteomi, anomalie dei denti, ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato della retina (CHRPE), tumori desmoidi e tumori non localizzati nel colon (tiroide, fegato, dotti biliari, sistema nervoso centrale). Una variante meno aggressiva è la FAP attenuata (AFAP; si veda questo termine), caratterizzata da un numero inferiore di polipi adenomatosi colon-rettali (di solito tra 10 e 100), con comparsa di adenomi in età più tardiva e basso rischio di cancro. Alcune lesioni (osteomi del cranio e della mandibola, anomalie dentali e fibromi su cuoio capelluto, spalle, braccia e schiena) orientano verso la variante della sindrome di Gardner, mentre l'associazione tra FAP e medulloblastoma caratterizza la sindrome di Turcot (si vedano questi termini). La forma classica di FAP si trasmette con modalità autosomica dominante, è dovuta a mutazioni germinali nel gene APC (5q21-q22). Molti pazienti (~70%) hanno una storia familiare di polipi colon-rettali e di tumori. In un sottotipo di pazienti, le mutazioni nel gene MUTYH (1p34.1) causano una poliposi autosomica recessiva, legata a MUTYH (MAP), con leggero aumento del rischio di sviluppare TCR e polipi/adenomi nel tratto gastrointestinale superiore e inferiore. La diagnosi si basa sulla storia familiare, sul quadro clinico, sull'endoscopia dell'intestino crasso o sulla colonscopia completa. La diagnosi clinica è confermata, ove possibile, dai test genetici. Se è identificata la mutazione del gene APC in un familiare, il test genetico deve essere esteso ai consanguinei di primo grado. Sono disponibili test genetici presintomatici, diagnosi prenatale (mediante amniocentesi o villocentesi) e diagnosi preimpianto. È necessario programmare una consulenza genetica. La diagnosi differenziale si pone con altre malattie con polipi multipli (sindrome di Peutz-Jeghers e di Lynch, poliposi giovanile familiare o iperplastica, sindrome poliposica mista ereditaria; si vedano questi termini). La presa in carico mira alla prevenzione del tumore e al mantenimento di una buona qualità di vita. A tutti i pazienti è offerto un follow-up regolare e sistematico. È consigliato l'intervento chirurgico come profilassi del cancro colon-rettale. Altre possibili opzioni sono la proctocolectomia totale e l'anastomosi ileo-aleale o ileo-rettale per la AFAP. Il cancro al duodeno e i desmoidi sono le due cause principali di mortalità dopo colectomia totale, è quindi necessaria la loro diagnosi e il loro trattamento precoce. L'endoscopia del tratto digerente superiore controlla e riduce il rischio di cancro duodenale e ampollare. I pazienti con tumori

progressivi e non operabili possono rispondere o stabilizzarsi dopo somministrazione di chemioterapia citotossica combinata all'intervento chirurgico. La FDA (Food and Drug Administration) americana e l'EMA (European Medicines Agency) hanno autorizzato la commercializzazione di celecoxib come terapia adiuvante per i pazienti con FAP. Le persone con FAP hanno un rischio del 100% di sviluppare i TCR; tale rischio si riduce di molto quando i pazienti sono presi in carico e trattati. *Autori: Dott. E. Half, Dott. Bercovich e Dott. P. Rozen (ottobre 2009)*. Tratto da Familial adenomatous polyposis. Orphanet J Rare Dis. 2009; 4:22.

Laboratori

Diagnosi molecolare della poliposi adenomatosa congenita (gene APC)

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI
Pr. POLISTINA Maria Teresa

Diagnosi molecolare della poliposi del colon familiare (gene APC)

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO
Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare della poliposi del colon familiare (geni APC, MUTYH)

Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLO (TO)
Dr. RISIO Mauro, Dr. VENESIO Tiziana

Diagnosi molecolare della poliposi adenomatosa familiare, autosomica dominante (gene APC)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Pr. ANDRIULLI Angelo, Sig.ra GENTILE Annamaria, Dr. PIEPOLI Ada

Diagnosi molecolare della poliposi del colon familiare

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare della poliposi adenomatosa familiare, autosomica recessiva e autosomica dominante (gene MUTYH e APC)

Centro di Riferimento Oncologico, AVIANO (PN)
Dr. QUAIA Michele, Dr. VIEL Alessandra

Diagnosi molecolare della poliposi del colon familiare (geni APC e MUTYH)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare della poliposi del colon familiare

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario

Diagnosi molecolare della poliposi adenomatosa familiare

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della poliposi adenomatosa familiare, autosomica recessiva e autosomica dominante

Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro - IST, GENOVA
Dr. VARESCO Liliana

Diagnosi molecolare della sindrome di Turcot (geni APC, MSH2, MLH1)

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI

Pr. RESTA Nicoletta

Diagnosi molecolare della poliposi del colon familiare (geni APC, MYH)

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)

Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi molecolare della poliposi adenomatosa familiare (geni APC e MUTYH)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Poliposi adenomatosa familiare attenuata

ORPHA220460

MIM: 175100

Laboratori

Diagnosi molecolare della poliposi adenomatosa congenita (gene APC)

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI

Pr. POLISTINA Maria Teresa

Diagnosi molecolare della poliposi del colon familiare (gene APC)

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO

Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare della poliposi del colon familiare (geni APC, MUTYH)

Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLO (TO)

Dr. RISIO Mauro, Dr. VENESIO Tiziana

Diagnosi molecolare della poliposi adenomatosa familiare, autosomica dominante (gene APC)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Pr. ANDRIULLI Angelo, Sig. GENTILE Annamaria, Dr. PIEPOLI Ada

Diagnosi molecolare della poliposi del colon familiare (geni APC e MUTYH)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare della poliposi del colon familiare (geni MLH1, MSH2, MSH6, MYH)

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI

Pr. RESTA Nicoletta

Diagnosi molecolare della sindrome di Turcot (geni APC, MSH2, MLH1)

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI

Pr. RESTA Nicoletta

Diagnosi molecolare della poliposi del colon familiare (geni APC, MYH)

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)

Dr. GENTILE Mattia

Poliposi amartomatosa intestinale

Vedere: Sindrome di Peutz-Jeghers

Poliposi familiare del colon

Vedere: Poliposi adenomatosa familiare

Poliposi gastrointestinale - anomalie ectodermiche

Vedere: Sindrome di Cronkhite-Canada

Poliposi gastrointestinale giovanile

ORPHA2929

MIM: 174900

La poliposi gastrointestinale giovanile (JIP) è una malattia rara caratterizzata da polipi amartomatosi giovanili nel tratto gastrointestinale (GI). L'incidenza annuale è stimata tra 1/100.000 e 1/15.000. I polipi possono svilupparsi a ogni età, dall'infanzia fino all'età adulta; la maggior parte delle persone affette presenta polipi a partire dall'adolescenza/inizio età adulta. La diagnosi di JIP viene posta in base a uno o più dei seguenti segni: >5 polipi giovanili nel colon e/o nel retto; polipi giovanili nel tubo digerente, compreso lo stomaco; polipi giovanili e storia familiare di JIP. Sono stati descritti diversi tipi di JIP, che comprendono tre forme differenziate in base alla localizzazione dei polipi (poliposi giovanile generalizzata del tratto GI superiore e inferiore, poliposi giovanile del colon,

poliposi giovanile dello stomaco) e una forma infantile più grave, la poliposi infantile e giovanile (si veda questo termine). A prescindere dai sottotipi, i segni clinici della JIP comprendono il sanguinamento isolato del retto, l'anemia, il dolore addominale, le intussuscezioni, la diarrea. Nella poliposi giovanile del colon e nella poliposi giovanile generalizzata possono essere presenti il prolasso rettale e l'eliminazione spontanea di polipi dall'ano. Altri sintomi possono essere il ritardo della crescita e l'edema. La JIP viene trasmessa con modalità autosomica dominante; sono state identificate mutazioni nei geni SMAD4 (18q21.1) e BMPR1A (10q22.3). Al momento non è stata identificata nessuna anomalia genetica in circa il 60% dei casi. Sono state stabilite alcune correlazioni genotipo-fenotipo: la frequenza della poliposi gastrica è più alta nei portatori di mutazioni in SMAD4, rispetto a quelli mutati in BMPR1A, mentre l'associazione di JIP con la telangectasia emorragica ereditaria (sindrome poliposi giovanile/telangectasia emorragica ereditaria) è stata osservata in meno di un quarto dei soggetti portatori di mutazioni in SMAD4. La diagnosi si basa sui reperti clinici, la storia familiare, il quadro endoscopico e l'analisi istologica dei polipi. L'analisi molecolare può essere utile per confermare la diagnosi nei portatori di mutazioni nei geni SMAD4 e BMPR1A. La diagnosi differenziale si pone con le altre sindromi associate alla poliposi, come la sindrome di Cowden e la sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba, la poliposi adenomatosa familiare e la sindrome di Peutz-Jeghers (si vedano questi termini). La presa in carico dovrebbe comprendere la colonoscopia routinaria e, come trattamento di prima scelta, la polipectomia dei polipi bassi attraverso l'endoscopia. La colectomia chirurgica associata alla resezione rettale e all'anastomosi ileo-aleale può essere proposta a causa del rischio di degenerazione tumorale e in presenza di una poliposi estesa. La prognosi della JIP si basa sul rischio di sviluppare un tumore del tratto GI o del pancreas dopo i 20 anni. Il rischio cumulativo di sviluppare un tumore nei pazienti con JIP è del 20% a 35 anni e del 68% dopo i 60 anni. Il rischio di cancro è più alto tra le persone con poliposi giovanile generalizzata. *Autore: Dott. F. Sauvat (gennaio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della poliposi gastrointestinale giovanile (geni BMPR1A, SMAD4, ENG)

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI
Pr. RESTA Nicoletta

Poliposi gastrointestinale - pigmentazione cutanea - alopecia - anomalie delle unghie

Vedere: Sindrome di Cronkhite-Canada

Poliposi infantile e giovanile

ORPHA79076

MIM: 612242

La poliposi infantile e giovanile (JPI) è la forma più grave della poliposi gastrointestinale giovanile (si veda questo termine) ed è caratterizzata da poliposi amartomatosa pancolica, dallo stomaco al retto, diagnosticata nei primi due anni di vita. La prevalenza non è nota, ma sono stati descritti solo 11 casi. Il fenotipo digestivo è importante e a rischio per la vita, con sanguinamento gastrointestinale, diarrea ed enteropatia essudativa. È stata osservata morte precoce e il rischio di tumore nei bambini che sopravvivono non è ancora stato chiaramente stabilito. Possono coesistere i segni delle sindromi di Cowden o Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) (si vedano questi termini), come la macrocefalia, i lipomi e gli emangioblastomi. Sono stati descritti anche dismorfismi, come la fronte larga, l'ipertelorismo, le rime palpebrali rivolte verso il basso, la sella nasale piatta, le orecchie a bassa attaccatura e le labbra e le guance piccole. In alcuni casi è stato osservato un lieve deficit cognitivo. Recentemente, è stata descritta una forma meno grave di JPI in alcuni pazienti con polipi giovanili del tubo digerente, a esordio precoce, ma con un fenotipo digestivo più lieve. La JPI sembra essere sporadica e la maggior parte dei casi è causata da grosse delezioni nella regione 10q23, che

comprende i geni PTEN e BMPR1A. L'ipotesi è che il fenotipo digestivo grave sia secondario all'effetto additivo dei geni che mappano nella regione deleta. Questa ipotesi è comunque in fase di discussione, dato che pazienti con fenotipo digestivo lieve sono portatori della delezione dei geni PTEN e BMPR1A. La diagnosi dovrebbe essere sospettata in base al quadro clinico e all'endoscopia digestiva e confermata dalla dimostrazione della delezione 10q23. Questa delezione non viene di solito evidenziata con l'analisi standard del cariotipo, mentre per definire la lunghezza e la localizzazione della delezione sono necessarie la FISH o l'array CGH, seguiti da analisi di PCR semiquantitativa (QMPSF, MLPA, MP/LC). La diagnosi differenziale si pone con le malattie alleliche, la sindrome di Cowden e la sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba, che sono causate da mutazioni del gene PTEN, così come la poliposi adenomatosa familiare e la sindrome di Peutz-Jeghers (si vedano questi termini). Il trattamento si basa sulla colonoscopia con polipectomia endoscopica. La polipectomia endoscopica precoce può ridurre la morbilità, riducendo il rischio di cancro, sanguinamento o di ostruzione intestinale. Essendo la JPI una condizione a rischio per la vita, la colectomia è di solito necessaria durante l'infanzia. La prognosi nel corso dell'infanzia è grave e il tasso di sopravvivenza è di solito basso. La prognosi per i bambini che sopravvivono dipende dal rischio di tumore gastrointestinale. *Autori: Dott. C. Delnatte, Dott. D. Sanlaville e Dott. D. Stoppa-Lyonnet (dicembre 2008)*.

Vedere: Poliposi gastrointestinale giovanile

Poliposi intestinale giovanile

Vedere: Poliposi gastrointestinale giovanile

Poliposi intestinale - pigmentazione cutanea

Vedere: Sindrome di Peutz-Jeghers

Poliradicoloneuropatia acuta infiammatoria demielinizante

ORPHA98916

MIM: 139393

La poliradicoloneuropatia acuta infiammatoria demielinizante (AIDP) è una neuropatia infiammatoria che fa parte dello spettro clinico della sindrome di Guillain-Barré (SGB; si veda questo termine). L'incidenza annuale complessiva della SGB è stimata tra 1/91.000 e 1/55.000. L'AIDP riguarda circa il 90% dei casi della SGB in Europa e in Nord America e, per questo motivo, la SGB spesso è sinonimo di AIDP nei Paesi occidentali. La malattia può insorgere a ogni età e i maschi sono colpiti circa 1,5 volte in più rispetto alle femmine. Il decorso clinico della AIDP attraversa tre fasi. La prima fase (poche settimane) è caratterizzata da debolezza muscolare a progressione rapida (che di solito si avverte prima ai piedi per poi diffondersi verso l'alto). È simmetrica e può causare una paralisi neuromuscolare acuta. Possono associarsi disturbi sensoriali (formicolii e intorpidimento), dolori intensi e crampi. Possono essere interessati anche i muscoli della respirazione (con insufficienza respiratoria acuta; il 20-30% dei pazienti necessita di ventilazione meccanica), della deglutizione (con aspirazione potenzialmente fatale) e degli occhi (con oftalmoplegia). I riflessi tendinei profondi possono essere diminuiti o assenti. Durante la seconda fase (durata variabile), i sintomi diventano stabili, ma possono comparire altri segni clinici (aritmie cardiache, iper- ipotensione e alterata motilità gastrica). Durante la terza fase (remissione), che dura qualche mese o più, i sintomi regrediscono lentamente. Molti pazienti continuano a presentare sintomi residui (debolezza, disturbi sensoriali, affaticamento o dolore) per molti mesi o addirittura anni. Nella maggior parte dei casi, la comparsa della debolezza agli arti dopo infezione da *Campylobacter jejuni* (il segno più frequente all'esordio) è preceduta da una malattia infettiva. Possono essere implicati anche il citomegalovirus, il virus di Epstein-Barr, il *Mycoplasma pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae*. L'AIDP può insorgere anche dopo vaccinazione e

interventi chirurgici. Sebbene non siano ancora stati precisati i meccanismi patologici, l'AIDP si associa a infiltrazione delle guaine mieliniche da parte dei macrofagi attivati, che causa un danno alla mielina con conseguente demielinizzazione. È possibile che siano implicati anche altri meccanismi immunologici. È necessario eseguire una puntura lombare per analizzare il liquido cerebrospinale (LCS) e un'elettromiografia, per confermare la diagnosi e identificare il sottotipo della SGB: AIDP o una forma assonale (AMAN, AMSAN; si vedano questi termini). La diagnosi differenziale è variegata e si pone con la neuropatia indotta dai farmaci, la polineuropatia da malattia critica, la carcinomatosi, i disturbi del metabolismo, la rabdomiolisi acuta e la compressione o l'infiammazione della radice dei nervi spinali. Possono essere presi in considerazione anche la porfiria, la vasculite, la difterite, il deficit di vitamina B1, la miastenia grave, il botulismo, la poliomiosite, la dermatomiosite, l'encefalite del tronco cerebrale, la meningite, la mielite trasversa e la poliomielite. È fondamentale la presa in carico da parte di un'équipe multidisciplinare e la possibilità di accesso a un'unità di terapia intensiva. Il trattamento consiste nella somministrazione di immunoglobuline per endovena (IVIg) o nella plasmateresi. Sono importanti la fisioterapia e la riabilitazione. I pazienti affetti dalla SGB hanno una prognosi variabile: è stato stimato che circa il 50% dei pazienti guarisce in forma completa o presenta solo lievi postumi, il 20% non è in grado di camminare dopo 6 mesi e il 3% non sopravvive. Vari fattori clinici, elettrofisiologici, sierologici e biologici permettono di predire i casi a prognosi sfavorevole. Possono persistere per anni l'affaticamento e l'intolleranza alla fatica fisica. *Autore: Dott. P. van Doorn (dicembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Polirinia

ORPHA141091

La polirinia è una malformazione congenita caratterizzata dalla duplicazione del naso. La prevalenza non è nota, ma la polirinia è un'anomalia estremamente rara. Tutti i casi erano sporadici e si ritiene che la malformazione sia dovuta a un difetto dell'embriogenesi che causa la duplicazione dei processi nasali mediali. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Polisindattilia - cardiopatia

ORPHA2934

MIM: 263630

Questa sindrome è caratterizzata da polisindattilia, esadattilia (duplicazione dell'alluce) e cardiopatia complessa (compresi i difetti dei setti interatriale e interventricolare, ventricolo unico, destroposizione dell'aorta o dilatazione del cuore destro). È stata descritta in 6 pazienti in 3 famiglie non correlate. In alcuni casi, erano presenti altri segni clinici come i dismorfismi facciali e le cisti epatiche. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Polisindattilia, tipo Hass

Vedere: Sindattilia, tipo 4

Pollice lungo - brachidattilia

ORPHA2946

MIM: 112430

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra brachidattilia simmetrica e allungamento del pollice. Inoltre, sono

presenti anomalie scheletriche e articolari, e difetti di conduzione cardiaca. È stata descritta in una famiglia con 4 persone affette su 3 generazioni, suggerendo una trasmissione autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Pollice trifalangeo - brachiectrodattilia

ORPHA2947

MIM: 190680

La sindrome è caratterizzata da pollice trifalangeo e brachidattilia delle mani. È stata descritta in 4 famiglie e in un caso isolato. In alcune persone appartenenti alle famiglie nelle quali segregava la sindrome, era anche presente ectrodattilia dei piedi e, più raramente, delle mani. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Pollice trifalangeo - lussazione della rotula

Vedere: Sindrome di Say-Field-Coldwell

Pollici addotti-artrogriposi, tipo Christian

ORPHA2952

MIM: 201550

Questa rara sindrome è stata descritta in meno di 10 pazienti e in particolare in 3 famiglie amish discendenti dalla stessa coppia di antenati. Si tratta probabilmente di una condizione autosomica recessiva. Oltre ai pollici addotti, i bambini presentavano craniostenosi con microcefalia, artrogriposi, schisi palatina, difficoltà alla deglutizione. La ricerca del riflesso di Moro può essere utile per evidenziare precocemente il pugno stretto congenito, in quanto i pollici normalmente si estendono con il riflesso di Moro. Lo studio neuropatologico di un paziente morto a 18 giorni ha evidenziato dismielinizzazione e formazione transitoria di placche contenenti fosfolipidi sulla superficie cerebrale durante la fissazione in formalina. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (settembre 2003)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Pollici addotti-artrogriposi, tipo Dundar

ORPHA2953

MIM: 601776

Questa sindrome è stata descritta in 3 bambini turchi e 2 austriaci. Tutti i bambini erano nati da genitori consanguinei ed erano affetti entrambi i sessi, suggerendo una trasmissione autosomica recessiva. Alcuni segni clinici ricorrevano in tutti i casi: artrogriposi distale con pollici in marcata adduzione, arcnodattilia e piedi equini. I bambini presentavano grave ritardo psicomotorio, ritardo di crescita e ipotonia muscolare potenzialmente letale, potendosi innescare un blocco della respirazione. L'esame clinico rivelava anomalie della camera anteriore dell'occhio e dismorfismi facciali (fronte larga con bozze, ritardo di chiusura delle fontanelle, telecaneto, schisi palpebrale, orecchie retrorotote, angoli della bocca cascanti). Altri segni erano incostanti: fontanella anteriore molto evidente, anteriorizzazione dell'impianto dei capelli, modesta ventricolomegalia cerebrale con asimmetria ventricolare, assenza del setto pellucido, difetto interatriale, coartazione dell'aorta e rene a ferro di cavallo. Un paziente presentava anche nefrolitiasi bilaterale, ernia inguinale monolaterale e

criptorchidismo bilaterale. Il fenotipo appare simile alla sindrome dello pterigio multiplo o di Escobar, ma rappresenta probabilmente un'entità distinta. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (settembre 2003)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Pollici assenti - bassa statura

- deficit immunitario

ORPHA2951

MIM: 274190

Questa sindrome è caratterizzata da aplasia dei pollici, bassa statura, anomalie scheletriche e immunodeficienza grave combinata. È stata descritta in 3 fratriche, appartenenti a 2 famiglie probabilmente consanguinee. Le anomalie scheletriche consistono nella mancata fusione dell'olecrano; l'immunodeficienza si manifesta con varicella grave e candidiasi cronica. Altre caratteristiche sono la pubertà ritardata e l'anosmia. Una cardiopatia, consistente in un difetto del setto, è stata descritta in una famiglia. La sindrome si trasmette come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS
RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Polmonite acuta idiopatica con eosinofili

ORPHA724

La polmonite acuta idiopatica con eosinofili (IAEP) è caratterizzata da insufficienza respiratoria acuta febbrile, associata ad infiltrati radiografici diffusi ed eosinofilia nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL), in assenza di infezioni. I pazienti, che godono inizialmente di buona salute e di solito sono giovani, presentano marcata ipossiemia (pressione parziale dell'ossigeno/frazione inspiratoria di ossigeno, $PaO_2/FIO_2 < 200$ nella maggior parte dei casi). Il BAL consente di formulare la diagnosi e mostra eosinofilia (25-80%) in assenza di infezione. La IAEP può essere confusa con la sindrome da insufficienza respiratoria acuta, se non si effettua la conta cellulare differenziale del BAL. La prevalenza della IAEP non è nota. Si tratta comunque di una malattia rara con meno di 100 casi riportati; la casistica più ampia comprende solo 15 pazienti. Viene raccomandato il trattamento con steroidi, in quanto la IAEP può evitare in una insufficienza respiratoria letale. Non si osservano ricadute dopo il trattamento. *Autori: Dott. F. Philit e Dott. J.F. Cordier (aprile 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Polmonite acuta interstiziale

ORPHA79126

La polmonite acuta interstiziale (AIP), definita anche sindrome di Hamman-Rich, è una forma rapidamente progressiva e istologicamente distinta di polmonite interstiziale idiopatica. La prevalenza è stimata in circa 1/25.000. L'AIP esordisce a varie età, con un'età media all'esordio di circa 50 anni. Non esiste prevalenza di sesso o associazione con il fumo di sigaretta. L'esordio è acuto/subacuto (1-3 settimane), con dispnea e tosse, seguite da rapido deterioramento della funzionalità respiratoria e necessità di ventilazione meccanica nella maggior parte dei pazienti. La febbre è presente all'esordio in circa la metà dei casi e in molti di essi l'anamnesi è positiva per una sintomatologia simil-virale, in assenza di evidenze di laboratorio di infezioni batteriche o virali. Le lesioni dell'AIP appaiono bilaterali e a volte irregolari alla radiografia del torace e alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT), con opacità alveolari associate ad aree meno addensate "a vetro smerigliato". Nella maggior

parte dei casi sono visibili aree di consolidamento della lesione, anche se non sono così comuni come le aree ipodense a "vetro smerigliato". La biopsia polmonare rivela i segni istologici della fase acuta e/o di organizzazione del danno alveolare diffuso (DAD). La fase essudativa mostra edema, membrane ialine e trombi microvascolari. La fase di organizzazione della lesione rivela un vago addensamento fibroso, per lo più nei setti alveolari, e una iperplasia dei pneumociti tipo 2. La diagnosi di AIP viene posta, in un servizio clinico appropriato, nei pazienti che hanno una presentazione clinica compatibile con la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), senza una chiara eziologia. La diagnosi differenziale, a livello istologico e clinico, si pone con la riaccutizzazione della fibrosi polmonare, il DAD nei pazienti con malattie collagene-vascolari, il DAD da causa nota (ARDS), le infezioni (soprattutto polmonite da *Pneumocystis jiroveci* e *Legionella*), le polmoniti indotte dai farmaci, le polmoniti da ipersensibilità e la polmonite acuta idiopatica con eosinofili (si vedano questi termini). Non è disponibile un trattamento di provata efficacia, anche se le alte dosi di corticosteroidi e la ciclofosfamide vengono usati comunemente. La prognosi è grave e la mortalità precoce è elevata. *Autori: Dott. G.L. Casoni e Dott. V. Poletti (agosto 2008)*.

Associazioni

AIMIP - Associazione Italiana Malattie Interstiziali o rare del Polmone

Polmonite criptogenica organizzata

ORPHA1302

La polmonite criptogenica organizzata (COP), o bronchiolite obliterante con polmonite organizzata (BOOP), è una malattia polmonare infiammatoria con quadro clinico, radiologico e patologico caratteristico. La comparsa dei sintomi è di solito subacuta, con febbre, tosse, malessere, anoressia e perdita di peso. La dispnea, di solito lieve, può essere grave in alcuni casi acuti e a rischio per la vita. Sono colpiti allo stesso modo uomini e donne, di solito fra i 50 e i 60 anni. Non sono stati identificati fattori di rischio. In molti casi i sintomi si sviluppano in poche settimane e la diagnosi di COP può essere effettuata dopo 6-10 settimane. La polmonite organizzata è la caratteristica principale della COP, l'esame della biopsia polmonare mostra accumuli di tessuto granuloso costituiti da fibroblasti, miofibroblasti e tessuto connettivo lasso. Le radiografie e le tomografie orientano verso la diagnosi, se sono evidenti più macchie opache alveolari con una distribuzione periferica e bilaterale. Ai fini diagnostici è preferibile la biopsia polmonare con broncoscopia videoassistita, dato che sono necessari campioni di polmone di discrete dimensioni, per una diagnosi più accurata. La biopsia polmonare transbronchiale può evidenziare la polmonite organizzata, ma non permette di escludere le altre patologie associate. Il trattamento d'elezione per la COP si basa sui corticosteroidi; la risposta al trattamento è di solito molto buona. *Autori: Prof. J.F. Cordier, Dott. U. Costabel e Dott. R. du Bois (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Polmonite cronica idiopatica con eosinofili

ORPHA2902

La polmonite cronica idiopatica con eosinofili (PCIE) è caratterizzata dall'associazione tra sintomi respiratori e generali, subacuti o cronici, eosinofilia alveolare e/o ematica e infiltrati polmonari che, alla diagnostica per immagini, hanno una localizzazione periferica. Nella maggior parte dei casi è presente eosinofilia, di solito $>1.000/mm^3$. In assenza di eosinofilia ematica significativa, la diagnosi di PCIE si basa sulla dimostrazione di eosinofilia nel lavaggio broncoalveolare. La PCIE si associa caratteristicamente a una percentuale di eosinofili più elevata, rispetto a quella dei linfociti, nel lavaggio broncoalveolare. La PCIE è una malattia rara a eziologia sco-

nosciuta, la cui prevalenza non è nota. Può colpire tutte le età, ma è rara nell'infanzia ed è due volte più frequente nelle donne, rispetto agli uomini. Da un terzo a metà dei pazienti presenta una storia clinica di asma. Il trattamento di elezione si basa sui corticosteroidi per via sistemica. La risposta alla terapia corticosteroidica orale è talmente buona da essere considerata diagnostica per la malattia. Tuttavia sono frequenti le recidive o l'evoluzione verso l'asma grave, quando si riduce o si interrompe la terapia. In circa la metà dei pazienti è necessaria una terapia orale a base di corticosteroidi a lungo termine. *Autori: Dott. E. Marchand e Prof. J.F. Cordier (aprile 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Polmonite daipersensibilità

Vedere: Alveolite allergica estrinseca

Polmonite interstiziale usuale (UIP)

Vedere: Fibrosi polmonare idiopatica

Porencefalia

ORPHA2940

MIM: 175780

La porencefalia consiste in una cavità intracerebrale circoscritta, di dimensioni variabili, che può essere delimitata da materia grigia polimicrogirica. In casi estremi, questa cavità può esitare in una comunicazione tra la superficie piaie e il ventricolo; questa condizione viene definita schizencefalia. La prevalenza non è nota. La presentazione clinica della porencefalia dipende dalla localizzazione e dalle dimensioni della lesione. La caratteristica più comune è la paralisi cerebrale emiplegica. Sono anche frequenti il deficit cognitivo e l'epilessia. A seconda della sua topografia, che di solito corrisponde ad aree irrorate dalle arterie cerebrali, si ritiene che la porencefalia (come la schizencefalia e la polimicrogiria) origini da una lesione ischemica, che si verifica verso la metà della gravidanza. La maggior parte dei casi è sporadica. Tuttavia, sono stati descritti alcuni casi di ricorrenza familiare, che suggeriscono una base genetica. È in corso la ricerca di mutazioni nei geni correlati alla ipercoagulazione del sangue. Sono state peraltro descritte mutazioni nel gene COL4A1 in 4 famiglie con porencefalia e in un'altra famiglia non correlata con le precedenti. La porencefalia familiare è una rarissima malattia che si trasmette di solito con modalità autosomica dominante a penetranza incompleta. Non esiste un trattamento specifico per la porencefalia. Il trattamento sintomatico comprende chinesiterapia, farmaci antiepilettici, quando indicato, e interventi di shunt in caso di idrocefalo. *Autori: Dott. N. Van Regemorter e Dott. P. Van Bogaert (aprile 2006)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Porfiria

ORPHA738

Le porfirie sono un gruppo di otto malattie metaboliche ereditarie caratterizzate da manifestazioni neuroviscerali intermittenti, da lesioni cutanee o dalla combinazione delle due. La prevalenza dipende dal tipo di porfiria. I segni clinici si manifestano di solito nell'età adulta, ma in alcuni casi anche nell'infanzia. Le porfirie sono classificabili in due gruppi, epatico ed eritropoietico (si vedano questi termini), a seconda della localizzazione principale dell'anomalia metabolica. Le porfirie epatiche croniche e le porfirie eritropoietiche presentano lesioni cutanee di tipo "bolloso" o dolore acuto nelle zone esposte al sole (lesioni fotoalgiche). Non vi sono sintomi neurologici, mentre si verificano attacchi neuroviscerali con porfirie epatiche acute. Questi attacchi provocano intensi dolori

addominali (spesso associati a nausea, vomito e costipazione) e sintomi neurologici e psicologici. La fotosensibilità cutanea è una caratteristica comune sia alla porfiria variegata che alla coproporfiria ereditaria (si vedano questi termini). Tutte le porfirie sono causate da un deficit di uno degli enzimi della biosintesi dell'eme. Tale deficit è responsabile dell'accumulo di porfirine e dei loro precursori (acido delta-aminolevulinico, ALA e porfobilinogeno, PBG) nel fegato e nel midollo osseo. Le manifestazioni neurologiche sono causate dai precursori PBG e, specialmente, ALA (neurotossicità diretta o indiretta). I deficit degli enzimi derivano dalle mutazioni dei geni codificati corrispondenti. La trasmissione delle porfirie ereditarie è autosomica dominante con penetranza incompleta oppure autosomica recessiva con penetranza completa. La diagnosi si basa sulla misurazione delle porfirine e dei precursori nei campioni biologici (urine, feci, sangue). In presenza di attacchi acuti, la diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Guillain-Barré (si veda questo termine) e tutte le cause di dolore addominale; in presenza di segni cutanei, con le fotodermatosi. La consulenza genetica per le famiglie affette può aiutare a identificare i soggetti a rischio di sviluppo e di trasmissione della malattia. Per gli attacchi acuti, è necessario effettuare tempestivamente l'iniezione di eme umano e/o la perfusione di carboidrati. Le manifestazioni cutanee vengono curate con la flebotomia e/o la clorochina in piccole dosi. La prognosi dipende dal tipo di porfiria. *Autore: Prof. J.-C. Deybach (febbraio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della porfiria (analisi delle porfirine urinarie, fecali e su plasma, delle protoporfirine eritrocitarie e degli acidi d-aminolevulinico e porfobilinogeno urinari)

Policlinico Universitario di Modena, MODENA

Dr. MARCHINI Stefano, Pr. ROCCHI Emilio, Pr. VENTURA Paolo

Diagnosi molecolare della porfiria congenita (gene UROS)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. GARRUBBA Maria, Pr. SANTINI Stefano, Dr. SAVINO Maria Grazia

Associazioni

AMaPo - Associazione Malati di Porfiria - ONLUS

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Porfiria cutanea tarda (PCT)

ORPHA101330

MIM: 176090

Laboratori

Diagnosi molecolare della porfiria cutanea tarda (gene UROD)

IRCCS Istituto Dermatologico San Gallicano, ROMA

Dr. AURIZI Caterina, Dr. BIOLCATI Gianfranco

Diagnosi molecolare della porfiria cutanea tarda (gene UROD)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. GARRUBBA Maria, Pr. SANTINI Stefano, Dr. SAVINO Maria Grazia

Porfiria da deficit di ALA deidratasi

Vedere: Porfiria di Doss

Porfiria da delta-aminolevulinico deidratasi (ALAD)

Vedere: Porfiria di Doss

Porfiria di Doss

ORPHA100924

MIM: 612740

Laboratori**Diagnosi biochimica e molecolare della porfiria di Doss (gene ALAD)**

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. GARRUBBA Maria, Pr. SANTINI Stefano, Dr. SAVINO Maria Grazia

Porfiria epatica acuta

ORPHA95157

MIM: 612740

Le porfirie epatiche acute sono un sottogruppo di porfirie (si veda questo termine), caratterizzato dalla comparsa di attacchi neuroviscerali con o senza segni cutanei. Le porfirie epatiche acute comprendono quattro malattie: la porfiria intermittente acuta (la più comune), la porfiria variegata, la coproporfiria ereditaria e il deficit ereditario di acido delta-aminolevulinico deidratasi (estremamente rara) (si vedano questi termini). Nella maggior parte dei Paesi europei, la prevalenza delle porfirie epatiche acute è circa 1/75.000. Nell'80% dei casi i pazienti sono femmine, di età compresa di solito tra 20 e 45 anni. Tutte le porfirie epatiche acute si associano ad attacchi viscerali, che si manifestano con dolore addominale intenso (nell'85-95% dei casi), che dura 1-2 settimane, con sintomi neurologici (debolezza muscolare, perdita della sensibilità o convulsioni) e sintomi psicologici (irritabilità, ansia, allucinazioni visive o uditive, confusione mentale). Gli attacchi sono di solito provocati da fattori esogeni (farmaci porfirinogenici, alcol, infezioni, dieta ipocalorica, stress) e/o fattori endogeni (fattori ormonali associati al ciclo mestruale). Nella maggior parte dei pazienti affetti da porfiria variegata e in meno del 15% di quelli affetti da coproporfiria ereditaria sono presenti lesioni cutanee. Le porfirie epatiche acute sono malattie ereditarie monogeniche, a trasmissione autosomica dominante (ad eccezione del deficit di acido delta-aminolevulinico, che viene trasmesso con modalità autosomica recessiva). Tutte le porfirie epatiche acute sono dovute al deficit di uno degli enzimi della via biosintetica dell'eme. Questi deficit sono dovuti all'accumulo dei precursori delle porfirine nel fegato (acido delta-aminolevulinico, ALA e porfobilinogeno, PBG) e, nel caso della porfiria variegata e della coproporfiria ereditaria, anche a un accumulo di porfirine, che sono responsabili dei sintomi cutanei. La diagnosi si basa sul riscontro di concentrazioni elevate di ALA, in particolare di PBG (patognomonico) e, a volte, di porfirine nelle urine, nelle feci e nel plasma. Il tipo di porfiria viene definito dal dosaggio enzimatico al quale segue la caratterizzazione delle mutazioni. Le diagnosi differenziali si pongono con la sindrome di Guillain-Barré (si veda questo termine) e con tutte le cause di dolore addominale acuto. La diagnosi differenziale della porfiria variegata e della coproporfiria ereditaria si pone con la fotosensibilità. Deve essere offerta la consulenza genetica ai pazienti e alle loro famiglie, al fine di identificare i soggetti predisposti a sviluppare o trasmettere la malattia. Quando viene confermato un attacco acuto, si devono effettuare urgentemente un'iniezione di eme umana e/o una perfusione di carboidrati. La presa in carico prevede la prevenzione degli attacchi (evitare i fattori causali) e la protezione della cute dalla luce, in presenza di segni cutanei. In alcuni casi gli attacchi possono recidivare e i pazienti devono essere trattati con iniezioni frequenti e ripetute di eme umana. Gli attacchi invalidanti possono anche rendere necessario il trapianto di fegato. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, la malattia è asintomatica durante tutta la vita adulta ed è raramente progressiva. *Autore: Prof. J.-C. Deybach (febbraio 2009)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della porfiria epatica acuta**

IRCCS Istituto Dermatologico San Gallicano, ROMA

Dr. BIOLCATTI Gianfranco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Porfiria eritropoietica congenita

ORPHA79277

MIM: 263700

Laboratori**Diagnosi molecolare della porfiria eritropoietica congenita**

IRCCS Istituto Dermatologico San Gallicano, ROMA

Dr. BIOLCATTI Gianfranco

Diagnosi biochimica della porfiria eritropoietica congenita

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. GARRUBBA Maria, Dr. PILERI Mauro, Pr. SANTINI Stefano

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Porfiria intermittente acuta

ORPHA79276

MIM: 176000

Laboratori**Diagnosi molecolare della porfiria intermittente acuta (gene HMBS)**

IRCCS Istituto Dermatologico San Gallicano, ROMA

Dr. AURIZI Caterina, Dr. BIOLCATTI Gianfranco

Diagnosi molecolare della porfiria intermittente acuta (gene HMBS)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. GARRUBBA Maria, Pr. SANTINI Stefano, Dr. SAVINO Maria Grazia

Porfiria variegata

ORPHA79473

MIM: 176200

Laboratori**Diagnosi molecolare della porfiria variegata (gene PPOX)**

IRCCS Istituto Dermatologico San Gallicano, ROMA

Dr. AURIZI Caterina, Dr. BIOLCATTI Gianfranco

Diagnosi molecolare della porfiria variegata (gene PPOX)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. GARRUBBA Maria, Pr. SANTINI Stefano, Dr. SAVINO Maria Grazia

Porocheatosi palmoplantare di Mantoux ORPHA736

La porocheatosi palmoplantare di Mantoux è una porocheatosi papillomatosa, caratterizzata dalla presenza di papillomi ipercheratosici. Si tratta di una malattia evolutiva, osservata in meno di 10 pazienti. I papillomi si presentano sotto forma di grani traslucidi con vegetazioni brune e lasciano, dopo la loro scomparsa, depressioni temporanee sul palmo delle mani e sulla pianta dei piedi. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Porpora anafilatoide

Vedere: Porpora reumatoide

Porpora di Henoch-Schoenlein

Vedere: Porpora reumatoide

Porpora reumatoide

ORPHA761

La porpora reumatoide o porpora di Henoch-Schoenlein (PSH) è una vasculite sistemica da IgA dei piccoli vasi. È caratterizzata da porpora della cute, artrite, compromissione addominale e/o renale. La PSH colpisce di solito i bambini ed è rara negli adulti. L'incidenza annua è stimata tra 1/6.660 e 1/4.880 nei bambini, mentre è circa 1/1.000.000 negli adulti. Il rapporto maschi/femmine è 1,5:1. I pazienti presentano porpora vascolare, che di solito è simmetrica e soprattutto localizzata ai glutei e alle gambe. Negli adulti è complicata da lesioni bollose necrotiche o emorragiche. Le lesioni regrediscono progressivamente, scompaiono dopo pochi giorni e nell'80% dei casi non recidivano. I pazienti presentano anche dolori articolari, che coinvolgono soprattutto le ginocchia e le anche. Il dolore addominale è frequente e può associarsi a sanguinamenti intestinali, che mettono a rischio la vita del paziente. La compromissione dei reni è più grave negli adulti. Di solito si tratta di ematuria microscopica con proteinuria variabile. Possono insorgere anche sindrome nefrosica, insufficienza renale e ipertensione. Altri sintomi rari sono la cefalea, le crisi epilettiche, la paresi, l'orchiepididimite, l'uretrite, la pancreatite, la miosite, l'episclerite, il sanguinamento polmonare e la miocardite. La PSH si associa a depositi di complessi di catene pesanti di IgA nelle arteriole, nei capillari e nelle venule, ma l'esatta eziologia è sconosciuta. Sono stati considerati possibili fattori scatenanti della malattia diversi batteri, farmaci, cibi e punture d'insetto. La diagnosi si basa sulla obiettività clinica e istopatologica. L'esame della cute e le biopsie renali rilevano depositi di IgA nei tessuti e la presenza di complessi immuni di IgA circolanti. La diagnosi differenziale si pone con le altre cause di porpora, come la trombocitopenia, le malattie ematologiche e le malattie infettive. Negli adulti dovrebbero essere presi in considerazione nella diagnosi differenziale la granulomatosi di Wegener, la sindrome di Churg-Strauss, la poliangiite microscopica, il lupus eritematoso sistemico e la crioglobulinemia mista (si vedano questi termini). Il trattamento è sintomatico. L'uso dei corticosteroidi e/o degli immunosoppressori è controverso, ma dovrebbe essere considerato in presenza di sintomi gastrointestinali e renali gravi. I sanguinamenti gastrointestinali o polmonari possono mettere a rischio la vita del paziente. La prognosi a lungo termine dipende dall'estensione del coinvolgimento renale. Gli studi di follow-up a lungo termine negli adulti dimostrano che lo stadio finale dell'insufficienza renale può interessare oltre un terzo dei pazienti. *Autore: Dott. E. Pillebout (marzo 2009)*.

Laboratori

Diagnosi immunologica della porpora reumatoide

Policlinico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Associazioni

ARMN - Associazione per le Malattie Reumatiche Infantili

Porpora trombocitopenica autoimmune

ORPHA3002

MIM: 188030

La porpora trombocitopenica autoimmune, o trombocitopenia immune, (ITP) è una malattia autoimmune della coagulazione, caratterizzata da trombocitopenia isolata (piastrine

<100.000/ μ l), in assenza di altre patologie associate alla trombocitopenia. L'incidenza annuale negli adulti è stimata tra 1/62.500 e 1/25.600, con un rapporto femmina/maschio di 1,3:1. Anche se la ITP può insorgere a qualunque età, l'incidenza mostra una distribuzione bimodale età-specifica negli uomini, con due picchi di incidenza, nei ragazzi al di sotto dei 18 anni e negli anziani. Tra le donne il tasso d'incidenza è costante. La ITP è asintomatica in un terzo dei casi. I sintomi clinici più frequenti sono emorragie mucocutanee con porpora, che si manifestano quando il numero delle piastrine è inferiore a 30.000/ μ l. Si presentano emorragie viscerali gravi (ematuria, emorragie gastrointestinali o cerebromeningee) soprattutto quando la trombocitopenia è inferiore a 10.000/ μ l. In base alla durata della malattia, la ITP viene classificata come diagnosticata di recente, persistente (3-12 mesi) e cronica (più di 12 mesi). La ITP è definita grave quando la presenza di sintomi emorragici all'esordio giustifica il ricorso alla terapia o quando l'intervento di nuovi sintomi emorragici richiede altri interventi terapeutici. L'eziologia non è nota. La malattia non ha un'origine genetica e i casi familiari sono eccezionali. La distruzione delle piastrine, mediata da autoanticorpi soprattutto nella milza, si associa sia a una produzione ridotta di piastrine che agli effetti mediati dalle cellule T. La diagnosi presuntiva di IPT è sospettata quando la storia clinica, la valutazione fisica, la conta completa degli elementi corpuscolati del sangue e l'esame dello striscio del sangue periferico non suggeriscono altre cause di trombocitopenia. Non esiste un'analisi "gold standard" in grado di stabilire in modo affidabile la diagnosi. Una risposta positiva al trattamento ITP-specifico, cioè la somministrazione per via endovenosa di immunoglobuline (IVIg) e/o di steroidi, può supportare la diagnosi. Il puntato midollare (indicato dopo i 60 anni, in caso di alterazioni di altre linee cellulari, o nei casi in cui la trombocitopenia non risponde al trattamento di prima scelta) evidenzia un midollo osseo normale. Oltre all'analisi morfologica, deve essere presa in considerazione l'analisi citogenetica, per verificare il sospetto di sindrome mielodisplastica. La diagnosi differenziale si pone con le cause di ITP secondaria (ITP farmaco-indotta), le malattie autoimmuni (come il lupus eritematoso sistemico; si veda questo termine), l'infezione da HIV e l'epatite C. La strategia terapeutica è adattata sia alla gravità della patologia che all'età del paziente. Il trattamento è indicato solo di rado nei pazienti con un numero di piastrine superiore a 30.000 μ l, in assenza di sanguinamento. I corticosteroidi sono il trattamento di prima scelta. L'utilizzo di IVIg è indicato nei pazienti con emorragie che non rispondono a prednisone. In caso di ITP cronica grave, il trattamento di riferimento è la splenectomia. Può essere utile la terapia con anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab). Gli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO) (eltrombopag e romiplostim, il farmaco orfano dell'Unione Europea) producono risultati eccellenti e sono indicati nei pazienti che non rispondono alla splenectomia o nei casi in cui la splenectomia è controindicata. A causa del loro meccanismo d'azione, gli agonisti del recettore della TPO sono una terapia di mantenimento. La recidiva della trombocitopenia dopo sospensione del trattamento costituisce un elemento di preoccupazione. Il trattamento con agenti citotossici è riservato solo ai rari pazienti che non rispondono alle terapie sopra riportate. Il tasso di mortalità è di solito inferiore al 2%, ma può essere del 10% nei rari casi refrattari alla splenectomia e ai trattamenti di prima e seconda scelta. *Autore: Prof. B. Godeau (agosto 2009)*.

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale

Progeria

ORPHA740

MIM: 176670

La progeria o sindrome di Hutchinson-Gilford è una patologia estremamente rara caratterizzata da invecchiamento prematuro a insorgenza postnatale. Le principali caratteristiche cliniche e radiologiche comprendono l'alopecia, la cute sottile, l'ipoplasia ungueale, la perdita del grasso sottocutaneo, la

rigidità articolare e l'osteolisi. L'intelligenza non è compromessa. La morte precoce è causata da aterosclerosi o da patologie cardiovascolari e da difficoltà all'alimentazione. La maggior parte dei casi è sporadica, ed è causata da una mutazione de novo dominante, ricorrente e troncante il gene della lamina A. La diagnosi differenziale si pone con le numerose altre sindromi progeroidi. *Autori: Dott. L. Favre e Dott. V. Cormier-Daire (marzo 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della progeria di Hutchinson-Gilford

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare della progeria di Hutchinson-Gilford

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Associazioni

Fedra ONLUS

Progeria - bassa statura - nevi pigmentati

ORPHA2959

MIM: 176690

La sindrome progeria - bassa statura - nevi pigmentati è una malattia progeroide, caratterizzata da basso peso alla nascita, bassa statura, numerosi nevi pigmentati e assenza del pannicolo adiposo sottocutaneo sul viso. Sono stati descritti meno di 10 casi. Altri segni clinici sono i deficit immunitari, la voce acuta e la perdita progressiva dell'udito e della vista. Lo sviluppo motorio e mentale è normale o lievemente compromesso. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Prolasso della valvola mitrale - aneurisma aortico - smagliature - difetti scheletrici

ORPHA99715

MIM: 604308

La sindrome MASS (valvola mitrale-aorta-scheletro-cute) è una malattia del tessuto connettivo simile alla sindrome di Marfan, caratterizzata da prolasso della valvola mitrale, dilatazione dell'aorta e anomalie scheletriche e cutanee. La prevalenza non è nota. Le anomalie oculari osservate nella sindrome di Marfan (si veda questo termine) non sono presenti nei pazienti affetti dalla sindrome MASS. La trasmissione sembra essere autosomica dominante. In alcuni casi la sindrome è dovuta alle mutazioni del gene della fibrillina (FBN1, 15q21.1). *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2008)*.

Vedere: Sindrome di Marfan

Prolattinoma

ORPHA2965

MIM: 600634

Associazioni

ANIP - Associazione Portatori Patologie Ipofisarie

Proteinosi alveolare polmonare

ORPHA747

MIM: 265120

La proteinosi alveolare polmonare (PAP) è una malattia rara polmonare, caratterizzata dall'accumulo di una sostanza lipoproteica negli spazi aerei polmonari distali, che si colora con l'acido periodico di Schiff (PAS). L'età di esordio della malattia è tipicamente nella terza-quarta decade. I sintomi principali sono

l'affanno e la tosse. L'esame obiettivo è generalmente negativo, ma sono comunemente presenti crepitii inspiratori. I test di funzionalità polmonare dimostrano un deficit ventilatorio restrittivo e una ridotta capacità diffusiva. Alla radiografia diretta del torace si possono osservare bilateralmente aree di addensamento. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) dimostra opacità polmonari, associate a un ispessimento dei setti interlobulari, definiti "crazy paving". La diagnosi di PAP si basa sul quadro osservato con la HRCT, in associazione a un tipico aspetto del lavaggio broncoalveolare, che è caratterizzato da liquido lattescente, ricco in depositi granulari extracellulari contenenti basofili, macrofagi e detriti cellulari (May-Grunwald Giemsa). Nei casi in cui la diagnosi non viene raggiunta con questi strumenti, la PAP viene inquadrata con la biopsia polmonare. I trattamenti maggiormente utilizzati comprendono il lavaggio bronchiale e la somministrazione sottocutanea di GM-CSF (fattore di stimolazione dei granulociti-macrofagi). *Autori: Dott. E.W. Russi e Dott. A. Boehler (giugno 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit congenito di proteina B del surfactante polmonare (gene SFTPB)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Protoporfiria eritropoietica

ORPHA79278

MIM: 177000

La protoporfiria eritropoietica (EPP) è una malattia ereditaria del metabolismo dell'eme, caratterizzata dall'accumulo di protoporfirina nel sangue, negli eritrociti e nei tessuti e da sintomi cutanei di fotosensibilità. La EPP è stata riportata a livello mondiale, con una prevalenza compresa tra 1/75.000 e 1/200.000. Si manifesta generalmente nella prima infanzia, subito dopo la prima esposizione al sole. La EPP è caratterizzata da sintomi cutanei di fotosensibilità dolorosa acuta, con eritema ed edema, a volte con petecchie, associate a una sensazione di prurito e bruciore, subito dopo l'esposizione alla luce solare, senza bolle. Questi episodi hanno una gravità variabile, in rapporto alla durata dell'esposizione e possono esitare in lesioni croniche permanenti sulla cute esposta. Essendo la protoporfirina una molecola lipofila escretata dal fegato, i pazienti con EPP sono a rischio di colelitiasi con episodi ostruttivi e patologia epatica cronica che può evolvere in insufficienza epatica acuta. In molti pazienti la EPP è dovuta a un difetto parziale dell'ultimo enzima della cascata biosintetica dell'eme, la ferrochelatasi (codificata dal gene FECH; 18q21.2-q21.3). La EPP sembra essere ereditata come patologia autosomica dominante; la sua espressione clinica è modulata dalla presenza dell'allele transpomerico IVS3-48C nel gene FECH, ma è stata descritta anche un'eredità autosomica recessiva con due alleli FECH mutati. In circa il 2% dei pazienti, la malattia sembra essere causata da mutazioni con guadagno di funzione nel gene dell'aminolevulinico acido sintetasi 2 (ALAS2; Xp11.21); in questo caso viene definita protoporfiria dominante legata all'X. La diagnosi viene posta in base al reperto di elevati livelli di protoporfirina nel plasma e nelle cellule rosse del sangue e di un picco di fluorescenza del plasma a 634 nm. Si raccomandano indagini mirate a valutare il coinvolgimento epatico, il livello di attività della ferrochelatasi, le analisi genetiche (mutazioni del gene FECH, presenza dell'allele transpomerico IVS3-48C nel gene FECH e mutazioni del gene ALAS2) e gli studi familiari. La diagnosi differenziale si pone con le reazioni fotosensibili da farmaci, l'hydroa vacciniforme, l'orticaria solare, le dermatiti da contatto, l'angioedema e, in alcuni casi, altri tipi di porfiria (si vedano questi termini). Il trattamento comprende l'astensione dall'esposizione alla luce, la riduzione dei livelli di protoporfirina (sia attraverso la riduzione dell'eritropoiesi con trasfusioni o la somministrazione dell'agente sequestrante la bile, colestiramina) e la prevenzione della progressione della possibile patologia epatica verso l'insufficienza epatica. Dato che la malattia epatica costituisce il rischio principale per i pazienti con la EPP, è importante il follow-up regolare del

coinvolgimento epatico. Il trapianto sequenziale di fegato e di midollo osseo deve essere considerato come un possibile trattamento nei casi più gravi di EPP con interessamento epatico. La EPP è una malattia cronica, la cui prognosi dipende dall'evoluzione della patologia epatica. La fotosensibilità può avere un impatto importante sulla qualità della vita dei pazienti con EPP. *Autori: Prof. M. Lecha, Prof. H. Puy e Prof. J.C. Deybach (luglio 2009)*. Tratto da Erythropoietic protoporphyria. Orphanet J Rare Dis. 2009; 4:19.

Laboratori

Diagnosi molecolare della protoporfira eritropoietica (gene FECH)

IRCCS Istituto Dermatologico San Gallicano, ROMA
Dr. AURIZI Caterina, Dr. BIOLCATI Gianfranco

Diagnosi molecolare della protoporfirina eritropoietica (gene FECH)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. GARRUBBA Maria, Pr. SANTINI Stefano, Dr. SAVINO Maria Grazia

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Pseudocondroplasia

ORPHA750

MIM: 177170

La pseudocondroplasia è caratterizzata da grave difetto di crescita e deformazioni, compreso l'incurvamento delle gambe e l'iperlordosi. La prevalenza è stimata in circa 1/60.000. La malattia si evidenzia di solito nel secondo anno di vita, con un rallentamento della crescita e difficoltà alla deambulazione. La bassa statura diventa più evidente con l'età e le mani e i piedi appaiono corti e larghi. Un segno comune è la lassità articolare, in particolare delle mani. Il difetto di crescita epifisaria causa artrosi precoce. La deformazione degli arti è dovuta alle lesioni metafisarie. La trasmissione è autosomica dominante, anche se molti casi isolati sono dovuti a mutazioni de novo. La malattia è dovuta a piccole mutazioni o delezioni del gene COMP (19p13.1), che codifica per la proteina oligomerica della matrice cartilaginea. La diagnosi viene posta sulla base delle anomalie epifisarie e metafisarie evidenziate radiologicamente nel secondo anno di vita. La diagnosi differenziale principale si pone con l'acondroplasia (si veda questo termine), anche se le anomalie craniofacciali presenti in questa condizione sono assenti nei pazienti con pseudocondroplasia e i segni radiologici differiscono in modo significativo. Devono essere incluse nella diagnosi differenziale alcune forme di displasia epifisaria multipla (si vedano questi termini). La consulenza genetica dovrebbe essere proposta; il rischio di ricorrenza è del 50%. La diagnosi prenatale è possibile nei casi in cui sia stata identificata la mutazione in un genitore affetto. Il trattamento si basa sulla fisioterapia, sulla presa in carico delle deformità della colonna e sulla chirurgia ortopedica correttiva. Deve essere evitata l'attività fisica intensa. Le deformità degli arti dovrebbero essere corrette chirurgicamente alla fine del periodo di crescita. La prognosi circa la statura finale è variabile, ma la bassa statura può essere moderatamente grave. *Autore: Prof. M. Le Merrer (novembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della pseudocondroplasia (gene COMP)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare della pseudocondroplasia (gene COMP)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Pseudoadrenoleucodistrofia

Vedere: Deficit perossisomiale di acil-CoA ossidasi

Pseudoadrenoleucodistrofia neonatale

Vedere: Deficit perossisomiale di acil-CoA ossidasi

Pseudoalopecia di Brocq

ORPHA129

La pseudoalopecia di Brocq è una variante della alopecia cicatriziale, caratterizzata da piccole placche che si espandono progressivamente e lentamente, senza evidente follicolite. I segni clinici e istologici della malattia possono essere simili a quelli del lichen planus. L'etiologia è sconosciuta. Durante la fase di espansione, lo scalpo è rosa e discretamente infiammato. Istologicamente si osserva un infiltrato linfocitario attorno al capello. In seguito i follicoli appaiono distrutti, il derma è sclerosato e l'epidermide atrofica. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pseudoartrosi congenita della clavicola

ORPHA66630

MIM: 118980

La pseudoartrosi congenita della clavicola è una malattia benigna rara, caratterizzata da una massa o una tumefazione indolore a livello della clavicola. Sono stati descritti circa 200 casi. Nella maggior parte di essi, l'anomalia si manifesta sulla clavicola destra e i movimenti della spalla e del braccio non vengono compromessi. Il coinvolgimento del lato sinistro si verifica di solito in presenza di dextrocardia e situs inversus. I casi con coinvolgimento bilaterale sono molto rari (10%). Nel 15% dei casi si associa a costole cervicali. L'etiologia non è nota. La malattia non è secondaria a trauma, né a neurofibromatosi, né a displasia fibrosa. Occasionalmente si osserva ricorrenza familiare. La diagnosi viene posta di solito alla nascita o dopo alcuni mesi attraverso una radiografia, che rivela l'assenza della formazione callosa e l'interessamento di un terzo/metà della clavicola, con estremità ossee dilatate. La diagnosi differenziale si pone soprattutto con la disostosi cleidocranica e con la pseudoartrosi post-traumatica. Non è necessaria nessuna terapia, quando la funzione rimane soddisfacente. In presenza di deformità della spalla, associata a disturbi funzionali, è indicata la chirurgia (escissione della pseudoartrosi, fissazione interna e innesto osseo). *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pseudodeficit di arilsulfatasi A

ORPHA751

MIM: 250100

Lo pseudodeficit di arilsulfatasi A (PASAD) è caratterizzato da un'apparente riduzione dell'attività dell'enzima arilsulfatasi, che è asintomatica. È causato da due mutazioni nel gene che codifica per l'arilsulfatasi A (ASA). Queste mutazioni sono

considerate al momento un polimorfismo genico. Sono localizzate in un sito di glicosilazione e in un sito di poliadenilazione. Causano una riduzione della attività dell'arilsulfatasi A, quando la misurazione viene effettuata su un substrato artificiale. Sono relativamente comuni (6-10% in Europa) e non si associano a sintomi clinici o a segni di accumulo di solfatidi. Questi polimorfismi sono stati però identificati spesso in associazione all'eterozigotità per la leucodistrofia metacromatica. *Autori: Prof. N. Baumann e Dott. J.C. Turpin (aprile 2006)*.

Laboratori

Screening dello pseudodeficit di arilsulfatasi A (gene ARSA)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Pseudoermafroditismo femminile - anomalie scheletriche

Vedere: Disturbi dello sviluppo sessuale 46,XX - anomalie scheletriche

Pseudoermafroditismo maschile da deficit di 17 beta-idrossisteroide deidrogenasi, tipo 3

Vedere: Disturbi dello sviluppo sessuale 46,XY da deficit di 17-beta-idrossisteroide deidrogenasi, tipo 3

Pseudoermafroditismo maschile da deficit di 5-alfa-reduttasi 2

Vedere: Disturbo dello sviluppo sessuale 46,XY da deficit di 5-alfa-reduttasi 2

Pseudoermafroditismo maschile da difetto di LH

Vedere: Ipoplasia delle cellule di Leydig

Pseudoermafroditismo - ritardo mentale

Vedere: Disturbo dello sviluppo sessuale - ritardo mentale

Pseudoiperaldosteronismo, tipo 1

Vedere: Sindrome di Liddle

Pseudoipaldosteronismo autosomico dominante, tipo 1

Vedere: Pseudoipaldosteronismo renale, tipo 1

Pseudoipaldosteronismo autosomico recessivo, tipo 1

Vedere: Pseudoipaldosteronismo generalizzato, tipo 1

Pseudoipaldosteronismo generalizzato, tipo 1

ORPHA171876

MIM: 264350

Lo pseudoipaldosteronismo generalizzato tipo 1 (PHA1 generalizzato) è una forma grave di resistenza primaria ai mineralcorticoidi, con coinvolgimento sistemico e perdita di sali nei diversi organi. La prevalenza non è nota. Lo PHA1 generalizzato è caratterizzato dalla perdita di sali a livello dei reni, del colon e delle ghiandole sudoripare e salivari. Oltre alla grave disidratazione, nelle prime settimane di vita, sono presenti difficoltà nella crescita e vomito. Per questo, il quadro clinico può essere complicato da disritmie, collasso cardiaco, shock cardiogeno o arresto cardiaco. È stato osservato occasionalmen-

te polidramnios. L'aumento del volume del liquido sulla superficie delle vie aeree (airway surface liquid o ASL) esita, a livello delle vie respiratorie, in sintomi che ricordano quelli osservati nella fibrosi cistica. I rash cutanei eczematosi sono spesso dovuti alla grave perdita di sali minerali a livello delle ghiandole sudoripare. Lo PHA1 generalizzato è grave: non è stata descritta nessuna remissione della malattia e i pazienti soffrono di episodi ricorrenti di perdita di sali che possono mettere a rischio la loro vita. La malattia è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni dei geni che codificano per le subunità del canale del sodio amiloride-sensibile, ENaC: SCNN1A (12p13); SCNN1B (16p12.2-p12.1), e SCNN1G (16p12). La diagnosi si basa sulla storia della malattia e sulle indagini cliniche, sulla anamnesi familiare, sulle analisi genetiche e sui rilievi biologici (identici a quelli osservati per lo PHA renale tipo 1; si veda questo termine). L'iperkaliemia è grave e, quando associata a un aumento significativo dei valori dell'aldosterone e della renina nel plasma, conferma la diagnosi. La diagnosi può essere completata dall'esame del sudore e della saliva che rivela un aumento dei livelli del cloruro e del sodio. Le diagnosi differenziali si pongono con lo PHA1 renale, l'iperplasia congenita del surrene (CAH) da deficit di 21-idrossilasi o 3-beta-idrossisteroide deidrogenasi, l'ipoadosteronismo (HA) da deficit di aldosterone, la sindrome di Bartter prenatale o infantile (in particolare, la sindrome di Bartter tipo 2 è dovuta alle mutazioni di ROMK; si vedano questi termini) e lo PHA transitorio. La diagnosi prenatale è possibile nelle famiglie con bambini affetti e quando i genitori sono portatori eterozigoti oppure appartengono a famiglie affette. In alternativa, l'analisi genetica del sangue del cordone ombelicale consente nel neonato di accelerare i tempi della diagnosi e della presa in carico nelle famiglie nelle quali sono state identificate le mutazioni responsabili dello PHA1. Non è stato riportato nessun trattamento basato sull'evidenza e la terapia deve essere adattata a ogni paziente utilizzando integrazioni di sale e liquidi, dosaggi elevati di sodio, in associazione alle resine a scambio ionico e alla dieta in grado di ridurre i livelli di potassio. È necessaria la correzione dell'iperkaliemia e dell'acidosi durante la fase acuta della malattia. Dato che la CAH e la HA da deficit di aldosterone sono le principali diagnosi differenziali, la terapia sostitutiva con fludrocortisone e idrocortisone può essere iniziata quando la diagnosi viene confermata dai dosaggi ormonali. In alcuni pazienti può portare benefici il trattamento con corticoidi e indometacina. I problemi respiratori e le alterazioni cutanee richiedono un trattamento sintomatico. Sebbene i pazienti necessitino di integrazioni di sale per tutta la vita, il decorso clinico tende a migliorare con l'età con una significativa diminuzione della frequenza e della gravità degli episodi di perdita di sali e delle infezioni delle vie respiratorie che rendono necessaria l'ospedalizzazione. *Autore: Dott. M.C. Zennaro (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pseudoipaldosteronismo renale, tipo 1 ORPHA171871

MIM: 177735

Lo pseudoipaldosteronismo renale tipo 1 (PHA1 renale) è una forma leggera di resistenza primitiva ai mineralcorticoidi, limitata ai reni. La prevalenza non è nota. L'espressione clinica dello PHA1 renale è variabile; in genere, i pazienti presentano una sindrome da perdita di sali nel periodo neonatale, associata alla perdita di peso, alla difficoltà nella crescita e alla disidratazione. È stato osservato occasionalmente polidramnios. I sintomi dello PHA1 renale di solito migliorano durante la prima infanzia e i bambini più grandi sono in genere asintomatici con crescita e sviluppo psicomotorio normali. Lo PHA1 renale è causato da una risposta anomala dei tubuli renali all'aldosterone, secondaria alle mutazioni inattivanti del gene NR3C2 (4q31), che codifica per il recettore dei mineralcorticoidi. Sono stati descritti sia casi familiari a trasmissione autosomica dominante che casi sporadici e sono state identificate mutazioni comuni eterozigoti di NR3C2 in entrambi i casi. Tra i casi spo-

radici, solo un terzo dei pazienti è portatore di mutazioni de novo e ciò suggerisce che solo una piccola percentuale degli eterozigoti sviluppi all'interno delle famiglie la malattia in una forma clinicamente evidente. La diagnosi si basa sulla storia della malattia, sulle indagini cliniche, sulla anamnesi familiare, sull'individuazione delle mutazioni e sui test biologici (iponatremia, iperkaliemia, aumento anomalo del sodio nelle urine, bassi livelli di potassio nelle urine, riduzione dell'escrezione frazionata e del gradiente transtubulare del potassio e, a volte, ipercalciuria). La diagnosi viene confermata dalla presenza di un aumento dei livelli di aldosterone nel plasma e nelle urine e dai livelli elevati di renina nel plasma. L'aumento dell'aldosterone nel plasma persiste nell'età adulta, mentre l'attività della renina nel plasma si normalizza con l'età fino a rientrare nei limiti della normalità. Le diagnosi differenziali si pongono con lo PHA1 generalizzato, l'iperplasia congenita del surrene (CAH) da deficit di 21-idrossilasi o di 3-beta-idrossisteroide deidrogenasi, l'ipoaldosteronismo (HA) da deficit di aldosterone, la sindrome di Bartter prenatale o infantile (in particolare, la sindrome di Bartter tipo 2 da mutazioni di ROMK) e lo PHA transitorio. Sebbene la diagnosi prenatale non sia necessaria per lo PHA1 renale, l'analisi genetica sul sangue del cordone ombelicale alla nascita permette di anticipare la diagnosi e la presa in carico nei pazienti nelle cui famiglie sono state identificate mutazioni patogenetiche dello PHA1. Il trattamento prevede l'integrazione dei sali e dei liquidi, la correzione dell'iperkaliemia e dell'acidosi nella fase acuta della malattia. Dato che la CAH e l'HA da deficit di aldosterone costituiscono le principali diagnosi differenziali, la terapia sostitutiva con fludrocortisone e idrocortisone può essere avviata non appena la diagnosi viene confermata attraverso l'analisi ormonale. I livelli di potassio si normalizzano con la somministrazione di resine a scambio ionico. La prognosi per i pazienti è buona: le integrazioni di sali sono di solito seguite da un rapido miglioramento clinico e biochimico. Dato che lo PHA1 migliora con l'età, il trattamento può essere interrotto a circa 18-24 mesi nella maggior parte dei pazienti. *Autore: Dott. M.C. Zennaro (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pseudoipoaldosteronismo, tipo 1 ORPHA756

Lo pseudoipoaldosteronismo tipo 1 (PHA1) è caratterizzato da resistenza primitiva ai mineralcorticoidi, associata nel neonato alla perdita di sali minerali a livello renale, difficoltà nella crescita e disidratazione. Sono state descritte due forme cliniche: 1) una forma renale (PHA1 renale; si veda questo termine) che migliora con l'età, nella quale la resistenza ai mineralcorticoidi è limitata ai reni; 2) una forma grave generalizzata (PHA1 generalizzato; si veda questo termine), che persiste nell'età adulta, nella quale la resistenza ai mineralcorticoidi è sistemica e la perdita di sali è multisistemica. Lo PHA1 renale è dovuto alle mutazioni del gene che codifica per il recettore dei mineralcorticoidi (NR3C2) ed è trasmesso come carattere autosomico dominante oppure è sporadico. Lo PHA1 generalizzato è trasmesso come carattere autosomico recessivo ed è dovuto alle mutazioni dei geni che codificano per le subunità del canale del sodio sensibile all'amiloride (SCNN1A, SCNN1B e SCNN1G). *Autore: Dott. M.C. Zennaro (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pseudoipoparatiroidismo, tipo 1A ORPHA79443

MIM: 103580

Vedere: Osteodistrofia ereditaria di Albright

Pseudoipoparatiroidismo, tipo 1B ORPHA94089

MIM: 603233

Vedere: Osteodistrofia ereditaria di Albright

Pseudoipoparatiroidismo, tipo 1C ORPHA79444

MIM: 612462

Vedere: Osteodistrofia ereditaria di Albright

Pseudoleprecaunismo di Patterson ORPHA2976

MIM: 169170

Vedere: Sindrome di Cushing

Pseudomixoma del peritoneo ORPHA26790

Lo pseudomixoma del peritoneo (PMP) è una malattia rara caratterizzata da ascite mucinosa, a localizzazione peritoneale e omentale. Lo PMP viene osservata in circa 2/10.000 laparotomie; nel 75% dei casi si tratta di donne. I sintomi più frequenti sono la distensione addominale, il dolore o la sensazione di una massa. Altri sintomi sono la nausea, il vomito, i disturbi delle vie urinarie, la stanchezza e la presenza di masse scrotali o ernie. La patogenesi dello PMP è correlata alla rottura, alla dispersione o alle metastasi di un tumore mucinoso intraperitoneale. L'origine esatta del tumore è stata dibattuta negli anni, prendendo in considerazione l'origine sia dalla appendice che dall'ovaio. Lo PMP solo di rado insorge sui tumori mucinosi benigni e più frequentemente si associa ai tumori maligni ben differenziati o a quelli "borderline". La caratteristica diagnostica principale dello PMP è la produzione extracellulare di mucina nella cavità peritoneale. La riduzione chirurgica e l'appendicectomia sono al momento considerati il trattamento di elezione di questa malattia. Dovrebbe anche essere attuato un protocollo aggressivo di chirurgia citoreduttiva e la chemioterapia intraperitoneale. L'uso di agenti mucolitici di supporto all'intervento di citoreduzione, al fine di ottenere il drenaggio con un catetere del materiale mucinoso, viene considerato palliativo. *Autore: Dott. D.M. Sherer (dicembre 2002)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Pseudomixoma peritoneale

Vedere: Pseudomixoma del peritoneo

Pseudo-NALD

Vedere: Deficit perossisomiale di acil-CoA ossidasi

Pseudo-ostruzione intestinale cronica idiopatica ORPHA2978

MIM: 243180

La pseudo-ostruzione intestinale cronica idiopatica (CIPO) è una malattia rara della motilità gastrointestinale, caratterizzata da episodi ricorrenti simili a un'ostruzione meccanica, in assenza di disturbi organici, sistemici o metabolici e di ostruzioni fisiche rilevate dalle radiografie o da un intervento chirurgico. La CIPO si sviluppa soprattutto nei bambini e può essere presente alla nascita. Il rapporto maschio/femmina è circa 1,5:1-4,1. La prevalenza non è nota. I pazienti generalmente presentano sintomi "ostruttivi" cronici gravi: dolori addominali, distensione/sazietà, nausea/vomito, diarrea e/o costipazione intrattabile, malassorbimento, che provoca perdita di peso e/o ritardo della crescita. Le anomalie biologiche di solito riflettono il livello del malassorbimento e della malnutrizione. I segni radiologici comprendono l'ileo paralitico o l'apparente ostruzione clinica con anse intestinali dilatate. Le regioni affette dell'intestino possono essere localizzate (interessamento del piccolo intestino nella maggior parte dei casi) o generalizzate e, a volte, è interessata la muscolatura di altri visceri, come la vescica. L'eziologia non

è nota. La disorganizzazione o la riduzione della contrattilità dei muscoli lisci, dovuta alla assenza di peristalsi o a peristalsi anomala, rappresentano la disfunzione patofisiologica primaria. Alcuni studiosi dividono la CIPO in forme miopatiche e neuropatiche. La CIPO è una malattia primaria o secondaria dovuta a disturbi muscolari, neurologici, metabolici o endocrini. Può comparire dopo episodi di natura infettiva o dopo interventi chirurgici o può essere causata dalle radiazioni all'addome, farmaci e sostanze nocive. La diagnosi clinica può essere confermata attraverso una serie di indagini manometriche gastrointestinali, misurazioni dell'intervallo temporale tra i transiti, esami radiologici (anse dilatate con falda liquida) ed esami istologici su biopsie a tutto spessore del segmento intestinale interessato. Quando viene sospettata una CIPO, gli esami endoscopici e radiologici possono escludere un'ostruzione meccanica. Il trattamento richiede un approccio multidisciplinare (gastroenterologo pediatra, specialista del dolore, psicologo) e dipende dalla causa della malattia, dall'estensione e dalla localizzazione del segmento intestinale coinvolto e dalla gravità dei sintomi. Tra le misure generali, vanno annoverate le modificazioni della dieta (supporto nutrizionale mediante alimentazione orale e/o enterale per prevenire la malnutrizione), gli agenti procinetici (metoclopramide, cisapride), i trattamenti delle complicanze, come il dolore acuto e la crescita batterica, nonché specifici interventi chirurgici. L'efficacia del trattamento operatorio della CIPO è controversa; dovrebbero essere evitate inutili laparotomie, che potrebbero causare aderenze, complicando in maniera significativa il decorso clinico. Gli interventi chirurgici nella CIPO sono indicati per predisporre un accesso vascolare, per effettuare la biopsia intestinale e per eseguire interventi palliativi, che comprendono l'enterectomia totale, l'enterostomia esterna, la duodeno-digiunostomia e la duodenoplastica. Di recente il trapianto dell'intestino è diventato un'opzione terapeutica per i bambini affetti da una forma grave e refrattaria della malattia, che dipendono da un'alimentazione parenterale totale (TNP) e nei quali il trattamento con TNP non è efficace. La CIPO è una malattia grave, spesso non riconosciuta, caratterizzata da complicanze protratte nel tempo di tipo invalidante, che possono mettere a rischio la vita del paziente. Il trattamento e i risultati a lungo termine non sono soddisfacenti. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pseudopolidistrofia di Hurler

Vedere: Mucopolidiosi, tipo 3

Pseudoprogeria

ORPHA2985

MIM: 200130

La pseudoprogeria è caratterizzata da ritardo mentale associato a quadriplegia spastica progressiva, microcefalia, glaucoma, assenza delle sopracciglia e delle ciglia e malformazione del naso. Sono stati descritti 2 fratelli affetti. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pseudopseudoiparatiroidismo

ORPHA79445

MIM: 612463

Vedere: Osteodistrofia ereditaria di Albright

Pseudotumore infiammatorio del fegato

ORPHA90003

Lo pseudotumore infiammatorio (IPT) del fegato è una lesione rara simil-tumorale benigna. Sono stati descritti circa

140 casi, con una maggiore prevalenza nei maschi adulti di origine asiatica e nei soggetti affetti da malattie sistemiche, come l'artrite reumatoide. Alcuni casi di IPT del fegato sono stati associati a tumori maligni extraepatici. La malattia può presentarsi in due modi diversi. La forma attiva si manifesta di solito con dolore addominale, febbre e perdita di peso. Le indagini di laboratorio documentano un aumento della velocità di eritrosedimentazione e dei livelli di proteina C reattiva, leucocitosi, lieve aumento dell'attività aminotransferasica, aumento dei livelli di bilirubina e alterazioni variabili del "pattern" elettroforetico. A livello istologico, l'IPT del fegato è caratterizzato dalla presenza di un'ampia popolazione di cellule plasmatiche policlonali, con un certo grado di fibrosi, istiociti schiumosi e altre cellule dell'infiammazione cronica. Le immagini strumentali evidenziano una lesione spesso grande e simile ai tumori maligni del fegato. La seconda forma (detta anche tumore necrotico isolato) è generalmente silente a livello clinico. Gli esami ematici del fegato sono normali e non sono presenti altri risultati di laboratorio rilevanti. Le immagini strumentali evidenziano una lesione ben delimitata, che può essere circondata da una capsula. L'etiopatogenesi dell'IPT del fegato non è nota. Recenti studi hanno suggerito che si tratti di un processo rigenerativo postinfiammatorio (causato da batteri provenienti dal cibo, appendicite o colecistite cronica, o infezioni del virus di Epstein-Barr) o un processo neoplastico primitivo. Il quadro clinico, le immagini strumentali e l'aspetto macroscopico dell'IPT del fegato sono simili a quelli di altre patologie epatiche, tra le quali i tumori maligni del fegato: epatite granulomatosa, ascesso epatico, sarcoidosi (si veda questo termine), tubercolosi epatica, carcinoma epatocellulare, carcinoma colangiocellulare e tumore epatico metastatico. La diagnosi è importante per evitare l'intervento chirurgico e richiede la conferma istologica (biopsia percutanea). Non si conosce una presa in carico standardizzata ottimale. Di solito viene effettuata una resezione chirurgica (resezione epatica parziale), in quanto raramente la diagnosi viene posta prima dell'intervento. Tuttavia, la terapia antibiotica determina di regola la regressione. È stata comunque descritta anche la regressione spontanea. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pseudoxantoma elastico

ORPHA758

MIM: 177850

Lo pseudoxantoma elastico (PXE) è una malattia ereditaria del tessuto connettivo caratterizzata dalla calcificazione e dalla frammentazione progressiva delle fibre elastiche della cute, della retina e della parete delle arterie. La prevalenza stimata è tra 1/25.000 e 1/100.000. Il rapporto femmine/maschi è 2:1, ma la causa di questa prevalenza del sesso femminile è ancora poco conosciuta. Le lesioni della pelle compaiono nel secondo decennio e aumentano di numero e di gravità durante l'adolescenza. La malattia è clinicamente eterogenea, può essere limitata ad un solo organo in alcuni pazienti, o colpire i tre apparati in altri. Le lesioni della pelle sono papule gialle che possono confluire e formare placche. Compaiono principalmente nelle regioni di flessione del collo e dei gomiti, nello spazio popliteo e nella regione ombelicale e sono accompagnate da una lassità della pelle intorno alle pieghe inguinali e ascellari. La compromissione degli occhi si manifesta con anomalie dell'epitelio pigmentato della retina, drusen, con strie angioidi (lacerazioni della membrana di Bruch della retina) e formazione di nuovi vasi, il cui sanguinamento è causa di emorragie retiniche e, in molti pazienti, di cecità. Il coinvolgimento della macula può portare i pazienti ad essere dichiarati legalmente ciechi. Le manifestazioni cardiovascolari portano a claudicazione intermittente degli arti inferiori e/o superiori, dovuta all'aterosclerosi delle arterie di medio calibro con calcificazione delle pareti dei vasi. Gli attacchi ischemici transitori e l'angina pectoris

sono più rari. Le emorragie gastrointestinali si riscontrano nel 5% dei casi, soprattutto durante l'adolescenza. Anche se i primi casi descritti in letteratura provavano che le donne affette potevano incontrare difficoltà nel corso della gravidanza, studi più recenti dimostrano che la gravidanza nelle pazienti con PXE non è associata a specifiche complicanze. La malattia è trasmessa con modalità autosomica recessiva. I casi sporadici di familiari affetti in due generazioni successive sono da attribuire a pseudodominanza piuttosto che ad una trasmissione autosomica dominante. Lo PXE è dovuto a mutazioni omozigoti o eterozigoti composte del gene *ABCC6* (16p13.1), che codifica per una proteina transmembrana appartenente alla superfamiglia del trasportatore ABC (ATP binding cassette). I pazienti affetti dallo PXE e i loro familiari dovrebbero avere una consulenza genetica e dovrebbero essere presi in carico da centri specialistici. La maggior parte delle manifestazioni patologiche è irreversibile, ma si possono adottare misure profilattiche per prevenire o minimizzare alcuni segni e sintomi, in particolare il coinvolgimento cardiovascolare. L'eccesso delle pliche cutanee e le lesioni dermatologiche possono essere corrette con la chirurgia plastica se causa di problemi estetici. *Autore: Dott. D.P. Germain (giugno 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dello pseudoxantoma elastico (gene *ABCC6*)

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, MODENA
Dr. GHEDUZZI Dealba, Pr. QUAGLINO Daniela, Pr. RONCHETTI Ivonne

Diagnosi molecolare dello pseudoxantoma elastico (gene *ABCC6*)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

PXE Italia - Pseudoxantoma Elasticum Italia
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Psicosi maniaco-depressiva

Vedere: Disturbi bipolari

Pterigio del collo - ritardo mentale - anomalie delle dita

ORPHA2988

MIM: 600159

Questa sindrome è caratterizzata da pterigio del collo, anomalie delle dita (pollici piccoli e anormali, articolazioni interfalangee allargate e falangi terminali tozze) e anomalie craniofacciali (brachicefalia, epicanto, sopracciglia angolate, rime palpebrali oblique verso l'alto, ptosi, ipertelorismo e orecchie a bassa attaccatura, prominenti e retrorotote). È stata descritta in una donna e suo figlio, ma la sintomatologia era molto meno grave nella madre. Il figlio presentava anche ritardo mentale. La trasmissione è dominante legata all'X o autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pterigio - ritardo mentale - dismorfismi facciali

ORPHA2994

MIM: 177980

Questa sindrome è caratterizzata da bassa statura, anomalie craniofacciali e ipoplasia dei genitali. Nella maggior parte dei casi è stato osservato ritardo mentale, occasionalmente associato a pterigio. Finora sono stati descritti meno di 20 soggetti. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante a penetranza incompleta. La sindrome è dovuta a

una traslocazione reciproca bilanciata della parte distale dei cromosomi 6q e 9p, dalla quale origina per malsegregazione una trisomia parziale della regione distale del cromosoma 6q e una monosomia distale del cromosoma 9p. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ptosi - strabismo - diastasi dei retti addominali

ORPHA2998

MIM: 265050

Questa sindrome è caratterizzata da ptosi, blefarofimosi, epicanto inverso, strabismo convergente, agenesia parziale dei muscoli addominali, dislocazione bilaterale dell'anca, criptorchidismo e ritardo dello sviluppo. È stata descritta in 2 fratelli. La consanguineità dei genitori ha suggerito una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ptosi - strabismo - pupille ectopiche

ORPHA2999

MIM: 178330

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra ptosi, strabismo ed ectopia delle pupille. È stata descritta in una famiglia (madre e tre figli). Si trasmette con modalità autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Pubertà femminile precoce familiare, indipendente dalle gonadotropine

Vedere: Sindrome di McCune-Albright

Pubertà precoce centrale

ORPHA759

MIM: 176400

La pubertà precoce centrale si presenta prima degli 8 anni nelle femmine e prima dei 9 anni e mezzo nei maschi. Può essere idiopatica senza una causa evidente (90% dei casi nelle femmine, 50% dei casi nei maschi) o secondaria a una lesione (tumore o malformazione) dell'ipotalamo (rilevata dalla TAC o dall'imaging a risonanza magnetica). Le conseguenze della pubertà precoce possono essere valutate attraverso i segni fisici della pubertà, il tasso di crescita, la maturazione ossea (età ossea) e la morfologia dell'utero (ultrasonografia pelvica). La diagnosi è confermata dalle analisi biologiche: aumento dell'ormone luteinizzante (LH) in risposta all'ormone di rilascio della gonadotropina (GnRH), aumento del testosterone e, in minor misura, aumento dell'estradiolo. La comparsa delle alterazioni da pubertà precoce in associazione a uno sviluppo non progressivo e a una prognosi spontaneamente buona sottolinea l'importanza di una valutazione complessiva di tutti i criteri diagnostici prima del trattamento. I pazienti sono trattati con forme depot di antagonisti del GnRH (leucoporelina, triptorelina). I segni associati alla pubertà regrediscono progressivamente e l'altezza finale di solito migliora, nonostante il ritardo della crescita dovuto alla pubertà precoce. I trattamenti di solito sono interrotti intorno all'età normale per lo sviluppo puberale. *Autore: Prof. J.C. Carel (febbraio 2005)*.

Associazioni

AFaDOC - Associazione Famiglie di Soggetti con Deficit dell'Ormone della Crescita e altre Patologie

Pubertà precoce dipendente dalle gonadotropine

Vedere: Pubertà precoce centrale

Pubertà precoce limitata ai bambini

Vedere: Pubertà precoce limitata ai maschi, indipendente dalle gonadotropine

Pubertà precoce limitata ai maschi

Vedere: Pubertà precoce limitata ai maschi, indipendente dalle gonadotropine

Pubertà precoce limitata ai maschi, indipendente dalle gonadotropine

ORPHA3000

MIM: 176410

La pubertà precoce limitata ai maschi, indipendente dalle gonadotropine, è una condizione rara che provoca segni di

pubertà precoce nei bambini maschi (tra i 2 e i 5 anni di età). I pazienti mostrano un incremento della secrezione del testosterone che contrasta la bassa secrezione delle gonadotropine, anche dopo stimolazione con l'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LH). La patologia può essere sporadica o trasmessa come carattere dominante; si esprime soltanto nei maschi. La diagnosi differenziale si pone con altre cause di pubertà precoce con bassi livelli di gonadotropine: tumori surrenali, tumore testicolare delle cellule di Leydig, blocco enzimatico surrenale, tumori secernenti gonadotropina corionica (HCG), introduzione occulta di androgeni. La diagnosi si conferma con l'individuazione di una mutazione specifica attivante il recettore dell'LH. Il trattamento consiste nella riduzione dell'iperandrogenismo nei bambini (maturazione sessuale, statura), con ketoconazolo o con una combinazione di spironolattone-inibitori dell'aromatasi. *Autore: Prof. J.C. Carel (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

R

Rabbia

ORPHA770

La rabbia è dovuta al lissavirus, che appartiene alla famiglia dei Rhabdovirus. Attualmente sono stati isolati 7 genotipi di Lissavirus. Sei sono stati isolati nella specie umana nella quale provocano un'encefalite. La rabbia animale è endemica in Africa, India e, in minor misura, nell'America del Sud. L'encefalite rabbica, che è mortale, si presenta classicamente in due forme: la rabbia furiosa e la rabbia muta, che è una rabbia paralitica. L'incubazione dura in media 40 giorni, ma può variare da 10 giorni, a qualche settimana, a un mese, fino ad alcuni anni (al massimo sono stati riportati 7 anni). I due segni clinici patognomonicamente sono l'idrofobia e l'aerofobia. La diagnosi in vita è basata sul rilievo del genoma virale nella saliva e nel liquido cerebrospinale (LCS), sulla sierologia del sangue e/o del LCS e sulla ricerca d'inclusi virali sulla biopsia cutanea. Il decesso sopravviene dopo qualche giorno o qualche settimana dopo l'esordio dei segni clinici. Il trattamento, solo preventivo dopo l'esposizione, comprende iniezioni di vaccino e, occasionalmente, la sieroterapia. La vaccinazione prima dell'esposizione o preventiva è utile per le persone esposte professionalmente. *Autori: Dott. Y. Rotivel e Dott. H. Bourhy (gennaio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Rabdomioma - cardiopatia - anomalie genitali

ORPHA3097

MIM: 608978

La sindrome rabdomioma - cardiopatia - anomalie genitali o di Meacham è una sindrome con malformazioni multiple, caratterizzata da difetti congeniti del diaframma, dei genitali e cardiopatie. Sono stati descritti meno di 15 pazienti. L'incidenza è simile nei due sessi. Le anomalie dei genitali sono variabili e possono comprendere vagina doppia vera o vagina setta, agenesia dell'utero, anomalie delle gonadi nei maschi associate a genitali esterni femminili o pseudoermafroditismo maschile con anomalie dei genitali femminili interni. Sono comuni le cardiopatie complesse cianogene (polmone destro ipoplasico, anomalie del ritorno venoso polmonare e difetti del diaframma). È stato descritto un paziente con displasia rabdomiosarcomatosa dei polmoni. In alcuni pazienti sono state identificate mutazioni nel gene WT1. Le mutazioni di questo gene sono state osservate anche nei pazienti affetti dalla sindrome di Denys-Drash (si veda questo termine). La diagnosi è clinica. Il riscontro di una vagina doppia vera dovrebbe orientare verso un'attenta valutazione cardiaca e polmonare. La principale diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Denys-Drash, una malattia allelica con caratteristiche cliniche sovrapponibili. Dovrebbero essere considerate anche le sindromi di Beckwith-Wiedemann, Simpson-Golabi-Behmel e Perlman (si vedano questi termini). La presa in carico è sintomatologica. Tutti i pazienti descritti sono deceduti nella prima infanzia. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Rabdomiosarcoma

ORPHA780

MIM: 268210

Il rabdomiosarcoma è un tumore maligno dei tessuti molli che si sviluppa dalle cellule dei muscoli striati. È la forma più comune di tumore nei bambini e negli adolescenti. L'incidenza annuale è 1/170.000. Nei bambini di età inferiore ai 15 anni,

l'incidenza annuale è stimata in 1/244.000. L'età media alla diagnosi è 5 anni. Il rabdomiosarcoma si può sviluppare in qualunque parte del corpo, anche dove non sono presenti i muscoli striati. I siti più frequenti sono la testa e il collo (40%), compresi i tumori dell'orbita e quelli parameningei, l'apparato urogenitale (20%), compresi i tumori della vescica e/o della prostata, dell'utero, della vagina e i tumori paratesticolari, e i tumori degli arti (20%) e del tronco (10%). Il rabdomiosarcoma presenta un rischio elevato di ricaduta locale, di diffusione locale nei linfonodi e un rischio basso di metastasi. Si conoscono due forme istologiche principali: quella embrionale (80% dei casi) e quella alveolare (15-20% dei casi). Dal punto di vista clinico esiste poca differenza tra le due forme. La forma alveolare interessa maggiormente gli arti, quasi mai le orbite e molto spesso i linfonodi. La causa del rabdomiosarcoma non è nota, ma molto spesso la forma alveolare si associa alla traslocazione t(2;13). La diagnosi si basa sulla positività dei marker muscolari e sull'immunoistochimica. L'identificazione della traslocazione (2;13) permette la diagnosi delle forme alveolari. La diagnosi differenziale si pone con i tumori a piccole cellule tonde (linfoma, neuroblastoma, sarcoma di Ewing; si vedano questi termini). È possibile differenziare i diversi tipi di tumore con l'immunoistochimica. Alcuni rabdomiosarcomi si associano alla suscettibilità al cancro all'interno della sindrome di Li-Fraumeni o della neurofibromatosi tipo 1 (si vedano questi termini). La presa in carico deve coinvolgere un'équipe multidisciplinare specializzata nel trattamento dei carcinomi infantili. La chirurgia precoce può essere considerata solo se è radicale e non lascia conseguenze significative. La chemioterapia è indicata in tutti i casi, subito dopo la diagnosi. Il trattamento locale si basa sulla chirurgia secondaria, spesso associata alla radioterapia. Le forme alveolari richiedono un trattamento più intensivo rispetto alle forme embrionali. Al momento, i protocolli hanno l'obiettivo di evitare la radioterapia, se possibile, per ridurre le sequele a lungo termine. La sopravvivenza dipende dalla sede del tumore. Nelle forme localizzate il tasso di sopravvivenza è superiore all'80% per i tumori dell'orbita, della vescica, della vagina e della regione paratesticolare. Il tasso di sopravvivenza è del 60-70% per gli altri tumori localizzati. I pazienti con metastasi alla diagnosi hanno un tasso di sopravvivenza inferiore e gli adolescenti e i pazienti affetti da metastasi osteomidollari hanno un tasso di sopravvivenza inferiore al 20%. *Autore: Dott. O. Oberlin (febbraio 2009)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare
ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Rachitismo ipocalcémico

ORPHA93160

MIM: 264700

Laboratori

Diagnosi molecolare del rachitismo alla resistente vitamina D, tipo 2A (gene VDR)
Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Rachitismo ipofosfatemico

ORPHA89937

MIM: 193100

Laboratori

Diagnosi molecolare del rachitismo alla resistente vitamina-D autosomico dominante (gene FGF23)
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. EMMA Francesco

Rachitismo ipofosfatemico con ipercalcemia

ORPHA157215

MIM: 241530

Vedere: Rachitismo ipofosfatemico

Rachitismo resistente alla vitamina D ORPHA437

MIM: 193100

Il rachitismo resistente (o refrattario) alla vitamina D è definito dalla resistenza al trattamento con vitamina D, generalmente utilizzato nel rachitismo da carenza. I tipici segni clinici della malattia si osservano dai primi mesi di vita: i segni radiologici consistono in una insufficiente mineralizzazione a livello della matrice della cartilagine epifisaria in accrescimento (rachitismo) e della matrice ossea (osteomalacia), e in alterazioni dell'omeostasi fosfocalcica, in presenza di dosi adeguate di vitamina D. Il fenotipo clinico è caratterizzato da deformità ossee, soprattutto a livello degli arti inferiori, e da altri segni clinici, che dipendono dall'eziologia della resistenza. Si distinguono due gruppi di rachitismo resistente ereditario: il rachitismo ipofosfatemico e il rachitismo pseudodeficitario. *Autore: Dott. M. Garabedian (gennaio 2002)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del rachitismo resistente alla vitamina D (gene CLCN5)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. ANGLANI Franca

Associazioni

Fedra ONLUS

RARS

Vedere: Anemia sideroblastica idiopatica acquisita

Reazione cutanea da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici

Vedere: Sindrome DRESS

Rene a ferro di cavallo ORPHA3029

Il rene a ferro di cavallo è il difetto da fusione renale più comune ed è caratterizzato dall'unione dei poli inferiori dei due reni, attraverso un istmo. Non è una condizione rara, in quanto la prevalenza alla nascita è compresa tra 1/400 e 1/800. Il rene a ferro di cavallo non è una vera e propria malattia, ma un difetto anatomico che favorisce l'insorgenza di alcune condizioni come l'idronefrosi, la nefrolitiasi e la pielonefrite. Un terzo delle persone con rene a ferro di cavallo è asintomatico, e l'anomalia viene scoperta casualmente nel corso di un'indagine radiologica. Possono associarsi altre anomalie urogenitali o dei vasi renali. Sono disponibili varie terapie (farmacologiche o chirurgiche) per i pazienti che necessitano di trattamento e la scelta dipende dalla patologia associata. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Rene policistico, autosomico dominante ORPHA730

MIM: 173900

Il rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è una malattia ereditaria caratterizzata da cisti in ogni porzione del tubulo renale. È la forma più comune di rene policistico, con una prevalenza di 1/1.000. Quindi, non si tratta di una malattia rara. I bambini affetti possono presentare ematuria microscopica o macroscopica, ipertensione arteriosa, infezione cistica e insufficienza renale. La maggior parte delle famiglie presenta una mutazione nel gene PKD1, localizzato sul cromosoma 16, mentre una percentuale più piccola è mutata nel gene PKD2, localizzato sul cromosoma 4. L'ecografia prenatale mostra reni iperocogeni, di volume aumentato o grosse cisti. L'infezione delle cisti renali rappresenta un problema di difficile gestione e necessita di un trattamento antibiotico aggressivo. *Autore: Prof. P. Niaudet (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del rene policistico, tipo dominante (gene PKD1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare del rene policistico, tipo dominante e recessivo

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA
Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare del rene policistico, tipo dominante e recessivo

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare del rene policistico, tipo dominante e recessivo

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA
Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolare della malattia del rene policistico, autosomico dominante e recessivo

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare del rene policistico, tipo dominante (geni PKD1, PKD2)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare del rene policistico, tipo dominante - solo analisi di linkage (geni PKD1, PKD2)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO
Dr. BRUSCO Alfredo, Pr. MIGONE Nicola

Rene policistico, autosomico recessivo ORPHA731

MIM: 263200

Il rene policistico autosomico recessivo (ARPKD) è una malattia ereditaria caratterizzata dallo sviluppo di cisti nei dotti collettori. Spesso si associa a un coinvolgimento epatico. ARPKD è una malattia rara, che colpisce 1/40.000 bambini. La prevalenza nella popolazione generale è 1/85.000. Dopo la nascita, oltre alla nefromegalia, sono comuni e spesso gravi l'ipertensione arteriosa e le infezioni delle vie urinarie. Il coinvolgimento epatico può decorrere in maniera asintomatica o può manifestarsi con ipertensione portale e infezioni del dotto biliare e la presenza di colangiti. La funzione epatica si mantiene normale. La malattia si trasmette con modalità autosomica recessiva e il gene-malattia, PKHD1, mappa sul braccio corto del cromosoma 6. Questo gene contiene più di 80 esoni e codifica per una proteina, la fibrocistina o poliduttina. L'ecografia evidenzia reni iperocogeni, volume aumentato, occasionalmente con piccole cisti. La visualizzazione del mezzo di contrasto all'urografia intravenosa è prolungata (>24 ore). Alla biopsia renale, si osserva una distribuzione radiale delle dilatazioni cistiche dei dotti collettori. L'ecografia epatica mostra ectasia dei dotti biliari, con parenchima eterogeneo e possibili segni di ipertensione portale. La biopsia evidenzia disgenesia biliare con dotti biliari multipli, dilatati e fibrosi nelle regioni periportalari. L'interessamento del fegato configura la fibrosi epatica congenita. L'ecografia prenatale evidenzia reni iperocogeni, dilatati e, nei casi più gravi, oligoidramnios. L'insufficienza renale costituisce la maggiore complicazione, ma lo stadio terminale raramente si manifesta prima dei 15 anni. Il trattamento dell'insufficienza renale terminale consiste nella dialisi e nel trapianto renale. *Autore: Prof. P. Niaudet (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del rene policistico, tipo infantile (gene PHKD1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare del rene policistico, tipo dominante e recessivo

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare del rene policistico, tipo dominante e recessivo

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare del rene policistico, tipo dominante e recessivo

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA

Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolare della malattia del rene policistico, autosomica dominante e recessiva

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Rene policistico con sclerosi tuberosa, autosomica dominante, tipo 1

ORPHA88924

MIM: 600273

La malattia renale policistica associata a sclerosi tuberosa (PKD-TSC) è caratterizzata da grave malattia renale policistica con diversi sintomi della sclerosi tuberosa (angiomiolipomi multipli, linfangioleiomiomatosi e calcificazioni periventricolari del sistema nervoso centrale). Finora sono stati riportati poco più di 30 casi. La PKD-TSC è una sindrome da geni contigui dovuta a un'ampia delezione che interessa i geni PKD1 e TSC2 (16p13.3). La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Resistenza a IGF-1

Vedere: Ritardo della crescita da resistenza al fattore di crescita 1 insulino-simile

Resistenza ai glucocorticoidi

ORPHA786

MIM: 138040

I glucocorticoidi regolano numerosi processi biologici ed esercitano importanti influenze su molte funzioni fisiologiche. Le loro azioni sono mediate dal GR, il recettore per i glucocorticoidi, un fattore di trascrizione ligando-dipendente. La resistenza ai glucocorticoidi è una condizione rara, caratterizzata dalla resistenza ai glucocorticoidi dei tessuti bersaglio, che può essere sistemica o parziale. L'aumento compensatorio delle concentrazioni dell'ormone adrenocorticotropo circolante (ACTH) comporta una maggiore produzione degli steroidi del surrene, con attività mineralcorticoide e/o androgenica e un aumento dell'escrezione urinaria di cortisolo, in assenza di segni clinici di ipercortisolismo. Lo spettro clinico della condizione è ampio e oscilla dai casi asintomatici ai casi gravi con iperandrogenismo, astenia e/o eccesso di mineralcorticoidi. Il difetto molecolare della resistenza ai glucocorticoidi consiste in mutazioni nel gene GR, che ostacolano la trasduzione dei segnali dei glucocorticoidi e ne modificano la sensibilità tissutale. Lo studio dei difetti funzionali dei mutanti naturali hGR ha aumentato la comprensione dei meccanismi molecolari dell'azione dell'hGR e ha dimostrato l'importanza dei meccanismi dei segnali integrati, cellulari e molecolari, per il mantenimento dell'omeostasi e la conservazione della fisiologia normale. *Autori: Dott. E. Charmandari, Dott. T. Kino e Prof. G.P. Chrousos (marzo 2004)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della resistenza ai glucocorticoidi**

Ospedale maggiore, PARMA

Pr. GHIZZONI Lucia, Dr. VOTTERO Alessandra

Resistenza a LH da inattivazione del recettore LH

Vedere: Ipoplasia delle cellule di Leydig

Resistenza all'ACTH

Vedere: Deficit familiare di glucocorticoidi

Resistenza all'insulina - V metacarpo breve

ORPHA66518

Questa sindrome è caratterizzata da accorciamento bilaterale del V dito e del V metacarpo. È stata descritta in alcuni membri di una famiglia. Alcuni di loro presentavano anche sferocitosi e resistenza all'insulina. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Resistenza all'ormone adrenocorticotropo (ACTH)

Vedere: Deficit familiare di glucocorticoidi

Resistenza completa all'ormone della crescita

Vedere: Sindrome di Laron

Resistenza generalizzata all'ormone tiroideo

ORPHA3221

MIM: 188570

Laboratori**Diagnosi molecolare della resistenza all'ormone tiroideo**

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Diagnosi molecolare della sindrome da resistenza all'ormone tiroideo

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Resistenza primaria al GH

Vedere: Sindrome di Laron

Resistenza primaria all'ormone della crescita

Vedere: Sindrome di Laron

Reticoloendoteliosi leucemica

Vedere: Leucemia a cellule capellute

Reticoloistocitosi multicentrica

ORPHA139436

La reticoloistocitosi multicentrica è una forma rara di istiocitosi delle cellule non-Langerhans, caratterizzata dall'associazione tra specifiche lesioni nodulari della cute e l'artrite deformante. La prevalenza non è nota, ma fino ad ora sono stati descritti 200 casi. L'insorgenza è insidiosa e di solito avviene attorno ai 50 anni. È una malattia degenerativa con un quadro infiammatorio articolare che si aggrava progressivamente e, dopo un periodo in cui i sintomi peggiorano o migliorano, esita spesso nell'artrite invalidante. Interessa le articolazioni, soprattutto quelle della mano, dei polsi, delle spalle, delle ginocchia, delle anche e delle caviglie. I sintomi migrano e l'artrite deformante grave, nota anche come artrite invalidante, è la principale caratteristica presente nell'11-45% dei casi. Sulla cute compaiono noduli asintomatici di

colore brunoastro, rosso o marrone, che regrediscono, oppure si stabilizzano o scompaiono per poi riformarsi nell'arco di pochi mesi. Si localizzano soprattutto sulla parte superiore del corpo, in particolare sulle mani e sulle superfici mucose. In alcuni casi vengono coinvolti gli organi interni. Nella maggior parte dei casi, dopo qualche anno (6-8 anni), l'artrite tende a regredire e i noduli mucosi e cutanei si stabilizzano o diventano più piccoli. L'eziologia non è nota. Si ritiene che questa malattia sia secondaria a una risposta infiammatoria reattiva ad alcuni stimoli, non noti, che coinvolgono i macrofagi e i linfociti T. Circa un quarto dei soggetti è affetto da una patologia maligna. In molti casi le indagini istopatologiche e immunostochimiche sono diagnostiche (rilevano un caratteristico granuloma reticoloistocitario composto soprattutto da cellule CD68+). Viene raccomandato l'esame radiologico in tutti i pazienti. La diagnosi differenziale si pone con la lebbra, l'artrite reumatoide, la xantogramulomatosi, i linfomi, la sarcoidosi, la malattia di Urbach-Wiethe, la malattia di Farber e la dermatomiosite (si vedano questi termini). Attualmente non esiste una terapia efficace; qualche miglioramento può essere ottenuto con alcuni protocolli chemioterapici, in particolare quelli a base di agenti alchilanti, oppure con le terapie specifiche per il fattore di necrosi tumorale (TNF) o per i suoi recettori. Gli steroidi per via sistemica producono solo un limitato miglioramento. I sintomi tendono a scomparire spontaneamente nel giro di 6-8 anni, anche se sono comuni le sequele dopo la terapia (estetiche associate alle lesioni cutanee e deformanti associate all'artrite). L'interessamento degli organi interni e la malignità della malattia possono portare a morte. *Autori: Dott. F.B. Luz e Dott. M. Ramos-E-Silva (febbraio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Reticulosi localizzata pagetoide

ORPHA178517

La reticulosi localizzata pagetoide è una variante rara di micosi fungoide (MF; si veda questo termine), una forma di linfoma a cellule T, caratterizzata da macchie o placche localizzate associate a iperplasia epidermica e proliferazione intraepidermica delle cellule T neoplastiche, che di solito interessano un arto. L'incidenza annuale della MF e delle sue varianti è stimata tra 1/350.000 e 1/110.000. La reticulosi localizzata pagetoide è stata osservata in meno del 2% dei casi di MF. Non sono disponibili dati esatti sul rapporto maschi/femmine. L'esordio di solito si verifica tra la quarta e quinta decade di vita, anche se i pazienti più giovani possono esserne occasionalmente colpiti. I pazienti presentano macchie o placche isolate ipercheratosiche o psoriasiformi. Il coinvolgimento extracutaneo è eccezionale nella variante solitaria, ma raramente la malattia può evolvere verso una MF "convenzionale". L'eziologia non è nota. La diagnosi si basa sul quadro clinico e viene confermata dalla biopsia cutanea. Gli esami istologici mostrano iperplasia epidermica, con marcata infiltrazione di linfociti atipici con alone, di dimensioni medie e con nuclei pleomorfi. Le analisi immunostologiche mostrano sia il fenotipo delle cellule T helper (CD3+, DC4+, CD8-), che quello delle cellule T citotossiche (CD3+, CD4-, CD8+). Il CD30 può essere positivo. La diagnosi differenziale si pone con altri linfomi epidermotropici, come il linfoma epidermotropico aggressivo a cellule T citotossiche CD8+. La radioterapia e l'escissione chirurgica rappresentano le principali opzioni terapeutiche. Gli steroidi topici possono essere efficaci. La reticulosi localizzata pagetoide ha un'evoluzione lenta. La prognosi è favorevole: non sono mai stati riportati casi di decesso causati dalla malattia. *Autore: Dott. L. Cerroni (giugno 2009).

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica
 ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Retinite pigmentosa

ORPHA791

MIM: 123825

La retinite pigmentosa (RP) è una distrofia retinica ereditaria, causata dalla perdita dei fotorecettori e caratterizzata da depositi retinici di pigmento visibili all'esame del fondo dell'occhio. La prevalenza della RP non sindromica è circa 1/4.000. La forma più comune è la distrofia tipo bastoncelli-coni, che insorge con cecità notturna, seguita dalla perdita progressiva della vista diurna, del campo visivo periferico, che può portare a cecità dopo diverse decadi. Alcuni casi estremi possono avere una rapida evoluzione in due decadi o una lenta progressione che non porta mai a cecità. In alcuni casi, la presentazione clinica è una distrofia tipo cono-bastoncelli, nella quale la riduzione dell'acuità visiva predomina sulla perdita del campo visivo. Generalmente, la RP non è sindromica anche se sono note diverse forme associate a sindromi, la più frequente delle quali è la sindrome di Usher (si veda questo termine). Sono stati identificati circa 50 geni-loci responsabili della RP non sindromica (forme autosomiche dominanti, autosomiche recessive, legate all'X e digeniche). La diagnosi clinica si basa sulla presenza di cecità notturna e sui difetti del campo visivo periferico, sulle lesioni del fondo dell'occhio, sul tracciato elettroretinografico ipovoltato e sul progressivo peggioramento di questi segni. La diagnosi molecolare è possibile per alcuni geni ma, di regola, non viene eseguita a causa dell'estrema eterogeneità genetica della malattia. La consulenza genetica è sempre indicata. Al momento, non è disponibile una terapia in grado di arrestare la progressione della malattia o di restituire la vista; pertanto, la prognosi è infausta. L'approccio terapeutico permette di rallentare il processo degenerativo e consiste nella protezione dalla luce solare e nella terapia vitaminica, nel trattamento delle complicanze (cataratta ed edema maculare) e nell'aiutare i pazienti a fare fronte ai problemi sociali e psicologici correlati alla cecità. Tuttavia, stanno emergendo nuove strategie terapeutiche dalla ricerca (terapia genica, neuroprotezione, protesi retiniche). *Autore: Dott. C. Hamel (ottobre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della retinite pigmentosa

Istituto di Genetica e Biofisica "Adriano Buzzati Traverso" - CNR, NAPOLI

Dr. CICCODICOLA Alfredo

Diagnosi molecolare della retinite pigmentosa (geni RHO, RDS)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare della retinite pigmentosa (gene RP2)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della retinite pigmentosa tipo 2 e 3 (gene RP2)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della retinite pigmentosa

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della retinite pigmentosa autosomica recessiva (mediante tecnologia microarray Apex, geni CNGA1, CNGB1, MERTK, PDE6A, PDE6B, PNR, RDH12, RGR, RLBP1, SAG, TULP1, LRAT, CRB1, RPE65, PROML1, USH2A, USH3A)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Associazioni

RETINA LAZIO - Associazione Malattie Degenerative della Retina e Ipovisione - ONLUS

RP ITALIA - Retina Italia - ONLUS

Lega del Filo D'Oro - ONLUS

ARIS - Associazione dei Retinopatici ed Ipovedenti Siciliani

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Retinite pigmentosa - deficit cognitivo - sordità - ipogenitalismo

ORPHA3085

MIM: 268020

Questa sindrome è caratterizzata da retinite pigmentosa, deficit cognitivo, sordità e ipogenitalismo. Finora sono stati descritti meno di 10 casi. Altri segni clinici sono il nistagmo, l'acanthosis nigricans, cheloidi multipli, la cataratta secondaria e l'atrofia cerebrale. I pazienti maschi possono presentare una ginecomastia, testicoli piccoli e tratti leggermente effeminati; le femmine presentano un'oligomenorrea. Sono stati descritti un difetto del metabolismo del glucosio e un'iperinsulinemia. Questa sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo. Questa malattia, in cui l'ipogonadismo è secondario e la polidattilia assente, è simile alle sindromi di Laurence-Moon e Biedl-Bardet (si vedano questi termini). Si differenzia dalla sindrome di Alström (si veda questo termine) per la presenza del deficit cognitivo e l'assenza dell'insufficienza renale. Sotto certi aspetti è simile alla sindrome di Usher (si veda questo termine). *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Retinoblastoma

ORPHA790

MIM: 180200

Il retinoblastoma è un tumore maligno primitivo endoculare, che interessa la retina. È il più diffuso fra i tumori maligni endoculari dell'età pediatrica con un'incidenza compresa fra 1/15.000 e 20.000 nati vivi. I due principali sintomi rivelatori di retinoblastoma sono la leucocoria e lo strabismo. Altri segni sono la rubeosi iridea, l'ipopion, l'ifema, la buftalmia, la cellulite orbitale e l'esoftalmia. Il 60% dei retinoblastomi è monolaterale e la maggior parte di questi non è ereditaria (età media di diagnosi 2 anni); nel 40% dei casi è bilaterale (età media di diagnosi 1 anno). Tutte le forme bilaterali e multifocali unilaterali sono ereditarie. Il retinoblastoma ereditario costituisce una sindrome predisponente al cancro: un soggetto portatore della mutazione del gene RB1 è esposto ad un rischio superiore al 90% di sviluppare il retinoblastoma, come anche altri tumori. La diagnosi si pone tramite fundoscopia. Anche l'ecografia, la risonanza magnetica (RM) e la tomografia computerizzata sono utili per la diagnosi. La presa in carico dei pazienti con retinoblastoma deve tener conto dei vari aspetti della malattia: il rischio visivo, la possibile natura ereditaria della malattia, il rischio di vita. Nelle forme monolaterali è spesso necessaria l'enucleazione; i trattamenti complementari vengono stabiliti in base ai fattori di rischio istologici. Nella maggior parte delle forme bilaterali è possibile il trattamento conservativo per almeno un occhio tramite la sola tecnica laser oppure in combinazione con la chemioterapia, la crioterapia e la brachiterapia. Il ricorso alla radioterapia esterna deve essere applicata solo per i tumori oculari vasti e le metastasi diffuse a causa dei possibili effetti collaterali, come il sarcoma secondario. La prognosi relativa al solo retinoblastoma è eccellente sia nelle forme monolaterali che in quelle bilaterali. Deve essere garantito ai pazienti con retinoblastoma un follow-up a lungo termine insieme a un consulto precoce sul rischio di ulteriori tumori primitivi e sulla trasmissione. *Autori: Dott. I. Aerts, Dott. L. Lumbroso-Le Rouic, Dott. M. Gauthier-Villars, Dott. H. Brisse, Dott. F. Doz e Dott. L. Desjardins (August 2006)*. Tratto da Retinoblastoma. Orphanet J Rare Dis. 2006;1:31.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare del retinoblastoma

Università degli Studi dell'Aquila, L'AQUILA

Pr. D'ALESSANDRO Elvira

Diagnosi di citogenetica molecolare del retinoblastoma

Ospedali Riuniti di Bergamo, BERGAMO

Dr. FACCHINETTI Barbara, Dr. GIUSSANI Ursula

Diagnosi citogenetica molecolare del retinoblastoma

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi di citogenetica molecolare del retinoblastoma

Università degli Studi di Milano, MILANO

Dr. MARTINOLI Emanuela, Pr. RIVA Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare del retinoblastoma

IRCCS Ospedale Casa Solievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi di citogenetica molecolare del retinoblastoma

Ospedale San Martino, BELLUNO

Dr. FUNES Silvia, Dr. IUZZOLINO Paolo, Dr. LO CUNSOLO Crocifissa

Diagnosi di citogenetica molecolare del retinoblastoma (gene D13S319)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare del retinoblastoma

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra, Dr. SENSI Alberto

Diagnosi di citogenetica molecolare del retinoblastoma

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA

Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare del retinoblastoma

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE

Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi citogenetica molecolare del retinoblastoma

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi di citogenetica molecolare del retinoblastoma

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi molecolare del retinoblastoma

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi di citogenetica molecolare del retinoblastoma

Azienda Ospedaliera San Gerardo, MONZA E DELLA BRIANZA

Dr. CAPPELLINI Anna, Dr. CROSTI Francesca, Pr. DALPRÀ Leda, Dr. SALA Elena, Dr. VILLA Nicoletta

Diagnosi di citogenetica molecolare del retinoblastoma

Università degli Studi di Pavia, PAVIA

Pr. ZUFFARDI Orsetta

Diagnosi di citogenetica molecolare del retinoblastoma

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi citogenetica molecolare del retinoblastoma, mediante FISH

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Pr. MIGONE Nicola, Dr. SAVIN Elisa

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare del retinoblastoma

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi molecolare del retinoblastoma (gene RB1)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BRUTTINI Mirella, Dr. MELONI Ilaria, Pr. RENIERI Alessandra

Associazioni

AIGR - Associazione Italiana Genitori di Bambini Affetti da Retinoblastoma
 UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
 ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Retinocoroidopatia vitrea dominante

ORPHA3086

MIM: 193220

Associazioni

KÓROS - Associazione per Promuovere la Ricerca e la Prevenzione delle Malattie Oculari Infantili - ONLUS

Retinopatia - anemia

- anomalie del sistema nervoso centrale

ORPHA3088

MIM: 268130

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra anemia aplastica e retinopatia. Sono stati descritti tre casi. Uno dei tre pazienti presentava anche anomalie del sistema nervoso centrale con calcificazioni intracerebrali. Gli altri due avevano una distrofia ungueale. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

KÓROS - Associazione per Promuovere la Ricerca e la Prevenzione delle Malattie Oculari Infantili - ONLUS

Retinopatia associata al tumore

ORPHA71505

La retinopatia associata al tumore (CAR) è una sindrome paraneoplastica dell'occhio correlata alla presenza di tumori extra-oculari maligni e di autoanticorpi circolanti diretti contro le proteine retiniche. La prevalenza non è nota, ma sono stati descritti circa 100 casi. La CAR è una retinopatia autoimmune subacuta, a carattere progressivo, che esita in cecità e in sintomi visivi, spesso presenti prima della diagnosi del tumore. I tumori maligni più spesso associati alla CAR sono i carcinomi del polmone a piccole cellule e a grandi cellule, i carcinomi dell'endometrio, dell'ovaio, della cervice, della mammella, della prostata e del colon. Ai fini diagnostici, sono essenziali, sul piano clinico, la fotosensibilità, il deterioramento dell'acuità visiva e il cambiamento del campo visivo (scotomi o costrizione centrale), l'attenuazione delle arteriole retiniche e la presenza nel siero di autoanticorpi diretti contro le proteine retiniche. L'elettroretinogramma (ERG) mostra, caratteristicamente, una marcata riduzione o la perdita dei riflessi mediati dai coni e dai bastoncelli. I pazienti con retinopatia antirecoverina presentano cecità notturna, fotopsie, perdita del campo visivo periferico o pericentrale, ridotta acuità centrale e anomalie maggiori coinvolgenti sia il sistema dei coni che dei bastoncelli, indicando una disfunzione retinica diffusa. I pazienti con retinopatia anti-enolasi presentano perdita del campo visivo centrale o pericentrale di vario grado, fotopsie luccicanti, perdita della visione dei colori, ridotta visione alla luce e, meno comunemente, cecità notturna. L'esame istologico, quando disponibile, mostra degenerazione retinica con perdita dei coni e dei bastoncelli e dello strato nucleare più esterno. L'eziologia non è nota, ma un meccanismo autoimmune sembra contribuire allo sviluppo della degenerazione retinica. Non sono state osservate associazioni con fattori genetici noti. La diagnosi dovrebbe comprendere l'elettroretinogramma (ERG) nei pazienti con bagliore visivo inspiegabile e perdita della visione subacuta, la ricerca degli anticorpi antiretina, in particolare antirecoverina (una proteina di 23 kDa) e antienolasi (una proteina di 46 kDa), e la ricerca di una neoplasia sistemica. La diagnosi differenziale si pone soprattutto con la retinopatia autoimmune. I pazienti con sindrome paraneoplastica, all'esordio della sintomatologia, hanno di solito un'età maggiore rispetto ai pazienti con retinopatia autoimmune. I sintomi della retinopatia paraneoplastica possono precedere di parecchi mesi il riconoscimento del tumore maligno. Non esiste un protocollo condiviso per il

trattamento della retinopatia autoimmune. Il trattamento della CAR consiste nella modulazione del sistema immunitario finalizzata alla riduzione della risposta autoimmune. La prognosi oftalmologica varia, a seconda del decorso clinico della CAR, dalla perdita progressiva della visione alla cecità, mentre la prognosi generale è condizionata dalla neoplasia di base. *Autore: Dott. G. Adamus (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Retinopatia paraneoplastica

Vedere: Retinopatia associata al tumore

Retinopatia pigmentosa - ritardo mentale

Vedere: Sindrome di Morhosseini-Holmes-Walton

Retinopatia, tipo Burgess-Black

ORPHA139455

MIM: 611809

La retinopatia tipo Burgess-Black è caratterizzata da perdita della visione centrale e anomalie all'elettrocologramma e all'elettroretinogramma. Finora sono state descritte 5 famiglie. La trasmissione è autosomica recessiva e la sindrome è dovuta alle mutazioni bialleliche del gene BEST1 che codifica per la bestrofina-1, una proteina transmembrana. Le mutazioni eterozigoti del gene BEST1 sono già state associate alla distrofia maculare di Best e alla vitreoretinocoroidopatia autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Retinopatia vascolare ereditaria

ORPHA71291

La retinopatia vascolare ereditaria (HVR) è caratterizzata da microangiopatia retinica, emorragie retiniche, occlusioni vascolari centrali e periferiche e capillari telangectasici, e si associa spesso a emicrania e/o al fenomeno di Raynaud. È una sindrome molto rara, descritta in diversi membri di una estesa famiglia tedesca. La trasmissione è autosomica dominante e il gene-malattia mappa su una regione di 3 cM sul cromosoma 3p21 (3p21.1-p21.3). La regione 3p21 è stata coinvolta anche in altre due vasculopatie, la vasculopatia cerebroretinica (CRV) e l'endoteliopatia con retinopatia, nefropatia e ictus (HERNS). L'HVR può essere, tuttavia, distinta dalle CRV e HERNS in base alla frequente associazione con il fenomeno di Raynaud e all'assenza di pseudotumori prominenti, presenti sia nella CRV che nella HERNS. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Retinopatia vascolare ereditaria - fenomeno di Raynaud - emicrania

Vedere: Retinopatia vascolare ereditaria

Retinoschisi giovanile

Vedere: Retinoschisi legata all'X

Retinoschisi legata all'X

ORPHA792

MIM: 268080

La retinoschisi legata all'X è una malattia congenita degli occhi, dovuta a una fissurazione anomala dello strato più pro-

fondo della retina. La sua frequenza è stata stimata intorno a 1/28.000 nel nord della Francia e 1/17.000 in Finlandia. Questa malattia è caratterizzata da una lesione maculare cistica bilaterale del polo posteriore della retina e, in oltre un terzo dei casi, da una sopraelevazione bollosa della retina periferica. Questa sopraelevazione periferica o schisi può associarsi a veli e a un addensamento del corpo vitreo preretinico. Le lesioni possono essere presenti alla nascita oppure comparire nei primi anni di vita, con una limitata tendenza alla progressione. Mentre le lesioni periferiche si attenuano con il tempo o addirittura scompaiono, la lesione centrale progredisce verso l'atrofia. L'acuità visiva diminuisce lentamente con l'età, esitando in una ridotta visione centrale, dopo la quinta decade. Nella forma semplice non è necessario alcun trattamento. Tuttavia, la chirurgia va presa in considerazione in presenza di complicazioni, come la trazione vitreoretinica grave che può produrre emorragie, lacrime retiniche o distacco retinico. Questa malattia si trasmette come mutazione autosomica recessiva. Il gene è stato localizzato (Xp22.2-p22.1) e sono state identificate diverse mutazioni. La fisiopatologia della malattia non è ancora chiara. *Autore: Dott. B. Puech (maggio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della retinoschisi legata all'X (gene XLR1)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BRUTTINI Mirella, Dr. MELONI Ilaria, Pr. RENIERI Alessandra

Associazioni

RETINA LAZIO - Associazione Malattie Degenerative della Retina e Ipovisione - ONLUS

Reversione sessuale

- disgenesia surrenalica, renale e polmonare

Vedere: Sindrome SERKAL

Ritardo della crescita

- brachidattilia - dismorfismi

ORPHA2055

MIM: 609640

Questa sindrome è caratterizzata da bassa statura, dismorfismi facciali (epicanto, rime palpebrali oblique verso il basso, ipertelorismo, ptosi palpebrale e orecchie anomale ruotate posteriormente), brachidattilia ed età ossea avanzata. È stata descritta in 2 famiglie. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante a espressione variabile. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo della crescita da deficit

del fattore di crescita 1 insulino-simile

ORPHA73272

MIM: 608747

Il ritardo della crescita da deficit del fattore della crescita 1 (IGF-1) insulino-simile è caratterizzato dall'associazione tra il ritardo della crescita postnatale e prenatale, la sordità neurosensoriale e il deficit cognitivo. La sindrome è estremamente rara e finora sono stati descritti solo quattro casi. Altri segni clinici comprendono la microcefalia, l'adiposità e la resistenza all'insulina. Può essere anche presente una disfunzione gonadica parziale e osteoporosi. È stato descritto un soggetto con deficit parziale di IGF-1 associato a ritardo della crescita pre- e postnatale e microcefalia, anche se il ritardo dello sviluppo era lieve e i test uditivi erano normali. Il deficit di IGF-1 è trasmesso come carattere autosomico recessivo ed è causato dalle mutazioni omozigoti del gene del fattore di crescita 1 (IGF1; 12q22-q24.1). IGF-1 è essenziale per la crescita fetale e postnatale, lo sviluppo cerebrale e il metabolismo. La diagnosi si basa sul sequenziamento diretto dei cinque esoni di IGF1 e

delle giunzioni introni-esoni. La misurazione dei livelli di IGF-1 può essere utilizzata per la diagnosi, ma i livelli di IGF-1 circolante variano da paziente a paziente (assenza, livelli bassi, livelli molto alti), a seconda del difetto molecolare presente e del dosaggio immunologico utilizzato. La diagnosi differenziale si pone con il deficit dell'ormone della crescita (GH) e con la resistenza all'ormone della crescita (causato da mutazioni nel recettore di GH o da anomalie di STAT5b), con il ritardo della crescita da resistenza al fattore di crescita 1 insulina-simile, con la sindrome da deficit primitivo della subunità acido-labile (ALS) e con il deficit secondario di IGF-1 da problemi nutrizionali. Alle famiglie affette dovrebbe essere offerta la consulenza genetica e dovrebbero essere informate sul rischio di ricorrenza del 25%. La diagnosi prenatale è possibile nelle famiglie nelle quali è stata identificata una mutazione di IGF1, che causa il fenotipo della malattia, il ritardo della crescita postnatale e prenatale e il deficit cognitivo. La presa in carico comprende un supporto nutrizionale e dello sviluppo e lo screening della sordità. La velocità di crescita nei pazienti affetti da deficit parziale di IGF-1 può essere accelerata dalla terapia con l'ormone della crescita ricombinante (GH). Questa terapia può essere usata sia nei pazienti che presentano un deficit completo di IGF-1, sia in quelli che mostrano una risposta insufficiente al trattamento con GH ricombinante. *Autori: Dott. I. Netchine e Dott. Y. Le Bouc (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo della crescita da resistenza

al fattore di crescita 1 insulino-simile

ORPHA73273

MIM: 270450

Il ritardo della crescita da resistenza al fattore della crescita da resistenza al fattore di crescita 1 insulino-simile a IGF-1 è caratterizzato da un ritardo variabile della crescita postnatale e prenatale e da livelli elevati di IGF-1. Altri segni comprendono il deficit cognitivo di grado variabile, la microcefalia e i dismorfismi (ampia sella e punta del naso, filtro piatto, labbro superiore sottile e inferiore anteverso, dita piccole, clinodattilia, capezzoli distanziati e pectus excavatum). La prevalenza non è nota. La resistenza all'IGF-1 può essere dovuta a difetti genetici diversi: cromosoma 15 ad anello, delezione 15q distale che coinvolge il gene IGF1-R (15q26.3), o mutazioni del gene IGF-1R. Il deficit cognitivo è marcato nei pazienti con cromosoma 15 ad anello, ma varia in rapporto alle dimensioni del tratto deletato e dal coinvolgimento di altri geni nei pazienti eterozigoti per delezioni 15q. È stata osservata insensibilità parziale a IGF-1 da aploinsufficienza di IGF-1R in un paziente con una microdelezione che interessava una copia del gene IGF1-R. Questo paziente era piccolo per l'età gestazionale, aveva un ritardo della crescita persistente, che è migliorato significativamente con la terapia con GH, e aveva uno sviluppo cognitivo normale. Finora sono state descritte mutazioni di IGF-1R in 6 pazienti, in associazione a ritardo della crescita e deficit cognitivo variabili. In tutti i pazienti tranne uno, le mutazioni erano eterozigoti e venivano trasmesse come carattere autosomico dominante. La diagnosi si basa sul cariotipo, nel caso della delezione del cromosoma 15 ad anello e delle delezioni che coinvolgono IGF-1R, e sull'analisi molecolare per lo studio delle mutazioni di IGF-1R attraverso il sequenziamento diretto dei 21 esoni di IGF-1R e le giunzioni introni-esoni. La diagnosi differenziale si pone con il deficit funzionale di IGF-1 da difetto di IGF-1. La misurazione di IGF-1 può essere utilizzata per la diagnosi, ma i livelli circolanti possono variare con il tempo nello stesso paziente e possono aumentare in presenza di un difetto della nutrizione. Deve essere offerta la consulenza genetica alle famiglie affette, che devono essere informate sul rischio di ricorrenza del 50% nei casi a trasmissione dominante e del 25% nei casi a trasmissione recessiva. Non è stata riportata ancora la diagnosi prenatale, che è com-

plicata dall'espressività variabile (persino all'interno della stessa famiglia) di alcune mutazioni note, in particolare per quel che riguarda il loro impatto sullo sviluppo cognitivo. La presa in carico comprende il supporto nutrizionale e dello sviluppo. Sebbene la sordità non sia stata ancora osservata nei pazienti affetti dalla resistenza a IGF-1, è presente in alcuni pazienti affetti da deficit di IGF-1 (da mutazione del gene che codifica per il ligando di IGF-1, IGF1). Di conseguenza, lo screening per la sordità deve essere proposto a tutti i pazienti che presentano una resistenza all'IGF-1. Alcuni di questi pazienti mostrano un aumento della velocità di crescita dopo terapia con GH, mentre altri non mostrano nessuna risposta. La prognosi varia a seconda del difetto molecolare. *Autori: Dott. I. Netchine e Dott. Y. Le Bouc (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo della crescita - deficit cognitivo

- disostosi mandibofacciale

- microcefalia - palatoschisi

ORPHA79113

MIM: 610536

Questa sindrome è caratterizzata da disostosi mandibolo-facciale, microcefalia, palatoschisi, ritardo di crescita, deficit cognitivo e grave ritardo del linguaggio. Sono stati descritti 4 pazienti. L'eziologia non è nota. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo della crescita intrauterino

- displasia metafisaria - ipoplasia congenita dei surreni - anomalie dei genitali

Vedere: Sindrome IMAGE

Ritardo della crescita - microcefalia

- anomalie digitali - ipospadia

ORPHA94065

MIM: 613406

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo della crescita, deficit cognitivo, macrocefalia, anomalie delle dita, ipospadia, anomalie del tessuto connettivo e dismorfismi facciali (retrazione dell'impianto dei capelli sulla fronte, ipertelorismo, sopracciglia allargate nella parte mediana, rime palpebrali oblique verso il basso, sella nasale piatta, filtro lungo e appiattito e labbro inferiore grosso). È stata descritta in 4 soggetti non consanguinei. La sindrome è dovuta alla delezione de novo della regione 15q24. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo della crescita - sordità - deficit cognitivo

Vedere: Ritardo della crescita da deficit del fattore di crescita 1 insulino-simile

Ritardo dello sviluppo da deficit di 2-metilbutiril-CoA deidrogenasi

ORPHA79157

MIM: 610006

Il deficit di 2-metilbutiril-CoA deidrogenasi (acil-CoA deidrogenasi a catena corta/ramificata, SBCAD) è caratterizzato da una significativa escrezione urinaria di 2-metilbutirilglicina e un aumento dei livelli plasmatici di 2-metilbutiril (C5) carnitina.

È stato descritto in meno di 30 pazienti, la maggior parte dei quali appartiene agli Hmong, un'etnia originaria della Cina. Il fenotipo della malattia non è stato definito con esattezza, ma varia da una forma asintomatica a un quadro clinico caratterizzato da ipotonia, paralisi cerebrale, ritardo dello sviluppo, sonnolenza, ipoglicemia e acidosi metabolica. La malattia si trasmette come carattere autosomico recessivo. La 2-metilbutiril-CoA deidrogenasi catalizza la conversione del 2-metilbutiril-CoA in tiglio-CoA nella via catabolica dell'isoleucina. Nei pazienti sono state identificate mutazioni nel gene ACADSB (localizzato sul cromosoma 10q25-26). Il trattamento comprende la supplementazione di carnitina e la dieta ipoproteica. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica del deficit di 2-metilbutiril-CoA deidrogenasi (gene ACADSB)

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Dr. CARDUCCI Claudia

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Ritardo dello sviluppo - epilessia

- diabete neonatale

Vedere: Sindrome DEND

Ritardo di crescita - alopecia

- pseudoanodonzia - atrofia ottica

Vedere: Sindrome GAPO

Ritardo di crescita - aminoaciduria

- colestasi - sovraccarico marziale

- acidosi lattica - morte prematura

Vedere: Sindrome GRACILE

Ritardo mentale - bassa statura

- contratture delle mani - anomalie genitali

Vedere: Sindrome di Urban-Rogers-Meyer

Ritardo mentale - calvizie

- lussazione della rotula - acromicria

ORPHA3041

MIM: 181515

Questa sindrome è caratterizzata da grave ritardo mentale, lussazione delle rotule, acromicria, ipogonadismo, dismorfismi facciali (ipoplasia della porzione media del viso, calvizie frontotemporale precoce). È stata descritta in 3 maschi non consanguinei. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale da sito fragile FRAXE

Vedere: Sindrome FRAXE

Ritardo mentale - dismorfismi - ipogonadismo - diabete mellito

ORPHA3044

MIM: 249599

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale moderato, dismorfismi craniofacciali (naso grande con coloboma delle ali, enoftalmo, prognatismo), ipogonadismo ipergonadotropo, habitus eunucoide, diabete mellito tipo 1 ed epilessia. È stata descritta in 4 pazienti (tre fratelli e una loro sorella). Si trasmette, probabilmente, come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale - dismorfismi - ritardo della crescita intrauterina

Vedere: Sindrome di Pitt-Rogers-Danks

Ritardo mentale - epilessia - anomalie endocrine

Vedere: Sindrome di Borjeson-Forsman-Lehmann

Ritardo mentale - epilessia - naso globoso

Vedere: Sindrome di Hernandez-Aguirre-Negrete

Ritardo mentale - ginecomastia - obesità legata all'X

Vedere: Sindrome di Wilson-Turner

Ritardo mentale grave - epilessia - anomalie anali - ipoplasia delle falangi distali

ORPHA94066

Questa sindrome è caratterizzata da deficit cognitivo grave, epilessia, ipoplasia delle falangi distali e dislocazione anteriore dell'ano. È stata descritta in 2 sorelle, figlie di genitori consanguinei. La sindrome viene trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta ad anomalie dei cromosomi 1 e 14. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale grave legato all'X, tipo Gustavson

ORPHA3078

MIM: 309555

Questa malattia è caratterizzata da ritardo mentale legato all'X, microcefalia, atrofia ottica con deficit visivo o cecità, ipoacusia grave, dismorfismi facciali, spasticità, crisi epilettiche e limitazione articolare. È stata descritta in 7 figli, su 2 generazioni di una famiglia svedese. Tutti i pazienti sono deceduti nella prima infanzia. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale - ipotrichia - brachidattilia

ORPHA3051

MIM: 601358

Questa sindrome è una malattia estremamente rara, caratterizzata da bassa statura, ipotricosi, brachidattilia con epi-

fisi a cono, epilessia e ritardo mentale grave. L'eziologia è sconosciuta. La malattia è stata descritta per la prima volta nel 1993 da Nicolaides e Baraitser e fino ad oggi sono stati descritti solo altri 5 casi. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale - ipsaritmia

Vedere: Sindrome di West

Ritardo mentale legato all'X - acromegalia - iperattività

ORPHA85327

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale grave, acromegalia e iperattività. La sindrome è stata descritta in 2 fratellastri. Erano presenti anche disartria, comportamento aggressivo, facies caratteristica (viso acromegalico e triangolare con un naso lungo) e macrorchidismo. Sono state identificate inoltre anomalie del sistema nervoso centrale: cisti subaracnoidee e iperdensità della regione pontina. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X - agenesia del corpo calloso - tetraparesi spastica

ORPHA85330

Questa sindrome è caratterizzata da deficit psicomotorio, tetraparesi spastica e agenesia del corpo calloso, in assenza di anomalie craniofacciali o epilessia. È stata descritta in 4 maschi della stessa famiglia. La trasmissione è probabilmente recessiva legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X - convulsioni - bassa statura - ipoplasia mediofacciale

ORPHA52503

MIM: 300352

Laboratori

Diagnosi molecolare del deficit del trasportatore di creatina (gene SLC6A8)

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. ANTONOZZI Italo, Pr. CARDUCCI Carla

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Ritardo mentale legato all'X - coreoatetosi - disturbi del comportamento

ORPHA85295

MIM: 300220

Questa sindrome è caratterizzata da lieve ritardo mentale associato a coreoatetosi e comportamento anomalo. È stata descritta in 5 pazienti appartenenti a 4 generazioni di una famiglia lussemburghese. Le anomalie del comportamento comprendono aggressività, agitazione e/o allucinazioni e automutilazione. Viene trasmessa come carattere recessivo legato all'X ed è probabilmente dovuta alle mutazioni del gene HADH2 che codifica per la L-3-idrossiacil-CoA deidrogenasi 3. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X - crisi epilettiche - ipogenitalismo - microcefalia - obesità

Vedere: Sindrome MEHMO

Ritardo mentale legato all'X - cubito valgo - facies caratteristica

ORPHA85280

MIM: 300471

Questa sindrome è caratterizzata da lieve ritardo mentale, marcato cubito valgo, lieve microcefalia, filtro corto, occhi infossati, rime palpebrali oblique verso il basso e nevi multipli. Finora sono stati descritti meno di 10 soggetti. La trasmissione è probabilmente recessiva legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, da duplicazione di MECP2

Vedere: Ritardo mentale legato all'X - spasticità progressiva

Ritardo mentale legato all'X, da mutazione di PQBP1

Vedere: Sindrome di Renpenning

Ritardo mentale legato all'X - dismorfismi - atrofia cerebrale

ORPHA2958

MIM: 309610

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale, dismorfismi facciali, lussazione della rotula e crescita anomala dei denti. È stata descritta in 8 uomini su generazioni diverse della stessa famiglia. Il locus correlato al gene-malattia è stato mappato nella regione Xp11.22-p21.1 del cromosoma X. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X - dismorfismi craniofacciali - epilessia - oftalmoplegia - atrofia cerebrale

Vedere: Ritardo mentale legato all'X, tipo Sudafricano

Ritardo mentale legato all'X - distonia - disartria

Vedere: Sindrome di Partington

Ritardo mentale legato all'X - epilessia - contratture articolari progressive - facies caratteristica

ORPHA85319

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale, epilessia, dismorfismi facciali e contratture articolari progressive. È stata descritta in 2 ragazzi. Erano presenti alla nascita anche ipotonia e disturbi alimentari. La trasmissione è legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X - epilessia - psoriasi

ORPHA3052

MIM: 309480

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale, convulsioni e psoriasi. È stata descritta in 4 cugini. La trasmissione è probabilmente recessiva legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X - facies ipotonica

ORPHA73220

MIM: 309580

Il ritardo mentale con facies ipotonica fa parte di un gruppo di sindromi legate all'X, caratterizzate da grave ritardo mentale e dismorfismi facciali, con altri segni variabili. La prevalenza non è nota, ma la maggior parte di queste sindromi è stata descritta solo in poche famiglie. Al momento questo gruppo comprende le sindromi di Juberg-Marsidi, Carpenter-Waziri, Holmes-Gang, Renier-Gabreels-Jasper, Smith-Fineman-Myers e Chudley-Lowry (si vedano questi termini). Queste sindromi sono dovute a una mutazione del gene dell'elicasi 2 (ATR; Xq13.3). La trasmissione è recessiva legata all'X. È stata identificata un'inattivazione non casuale dell'X nelle femmine portatrici ed è stato osservato che alcune madri eterozigoti presentavano intelligenza subnormale e microcefalia. Queste sindromi mostrano analogie con il ritardo mentale legato all'X associato ad alfa talassemia (sindrome ATR-X), anch'essa dovuta a mutazioni del gene ATRX. Tuttavia, tutti i pazienti con una sindrome da ritardo mentale associato a facies ipotonica presentano parametri ematologici normali e non mostrano le inclusioni dell'emoglobina H, caratteristiche della sindrome ATR-X. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X - habitus Marfanoide

ORPHA776

MIM: 309520

La sindrome da ritardo mentale legato all'X - habitus marfanoide, o sindrome di Lujan-Fryns, è una condizione sindromica di ritardo mentale, associata ad alta statura di tipo marfanoide, dismorfismi facciali e problemi comportamentali. La sindrome colpisce prevalentemente i maschi. La prevalenza nella popolazione generale non è nota. La sindrome è presente più spesso tra i pazienti con ritardo mentale e con problemi psichiatrici e deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale della schizofrenia. I pazienti presentano alta statura, dita lunghe iperestensibili, alluci corti e il dito dei piedi lungo. Le caratteristiche craniofacciali comprendono fronte ampia, faccia lunga e stretta, ipoplasia delle ossa mascellari, ipoplasia della mandibola, naso lungo con sella alta e stretta,

filto corto e profondo, labbro superiore sottile e palato ogivale. La statura marfanoide diventa evidente dopo la pubertà. L'altezza finale è normale. Sono spesso presenti voce ipernasale e ipotonia generalizzata. Lo sviluppo sessuale secondario e il volume dei testicoli sono normali. I segni comportamentali comprendono instabilità emotiva, iperattività e timidezza. Possono essere presenti problemi psichiatrici, ad esempio disturbi psicotici con allucinazioni visive e sonore e schizofrenia. I pazienti hanno un ritardo mentale lieve-moderato. La sindrome di Lujan-Fryns è un difetto dello sviluppo di origine genetica di cui non è nota la causa esatta. Sono stati descritti 2 pazienti consanguinei con difetto del setto ventricolare e dilatazione della radice aortica, caratteristiche che suggeriscono una mutazione patogenetica in un gene del tessuto connettivo. Non essendo disponibile uno specifico test diagnostico, la diagnosi della sindrome di Lujan-Fryns è clinica. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome dell'X fragile (analisi molecolare del gene FMR1), la sindrome di Marfan (esame cardiologico e oftalmologico) e l'omocistinuria (analisi biochimica). Non è disponibile un test prenatale specifico per questa condizione. È consigliata la consulenza genetica, data la modalità di trasmissione recessiva legata all'X. Nei casi sporadici, bisogna considerare un rischio di ricorrenza del 25% per le gravidanze successive. Non esiste un trattamento specifico e i pazienti necessitano di un programma educativo specializzato e un follow-up psicologico. I disturbi psichiatrici (psicosi) dovrebbero essere diagnosticati il più presto possibile. *Autori: Dott. G. Van Buggenhout e Dott. J-P. Fryns (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X - ipogammaglobulinemia - deterioramento neurologico progressivo

ORPHA85317

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale moderato, linea delle quattro dita sul palmo delle mani, epilessia, ipogammaglobulinemia variabile e alcune caratteristiche somatiche (sinofria, prognatismo, irsutismo). È stata descritta in 3 maschi su 2 generazioni della stessa famiglia. I pazienti mostravano inoltre segni di deterioramento neurologico progressivo. Questa sindrome è legata all'X e il gene-malattia è stato localizzato tra Xq21.33 e Xq23. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X - ipogonadismo - ittiosi - obesità - bassa statura

ORPHA85331

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale, bassa statura, obesità, ipogonadismo e una patologia cutanea ittiosiforme. È stata descritta in 4 maschi della stessa famiglia. La sindrome è trasmessa come carattere legato all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X - ipotonia

Vedere: Sindrome di Allan-Herndon-Dudley

Ritardo mentale legato all'X - ipotonia - dismorfismi facciali - comportamento aggressivo

ORPHA85329

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale grave, ipotonia, dismorfismi mediofacciali e comportamento aggressivo.

sivo. È stata descritta in 10 maschi su 4 generazioni di una stessa famiglia. I dismorfismi facciali comprendono fronte alta, orecchie prominenti, mento piccolo e appuntito. La sindrome è trasmessa come carattere recessivo legato all'X e il gene-malattia è stato mappato sul cromosoma Xp22. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X - ipotonia - infezioni ricorrenti

Vedere: Ritardo mentale legato all'X, tipo Lubs

Ritardo mentale legato all'X - macrocefalia - macrorchidismo

ORPHA85320

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale, che interessa entrambi i sessi, e da macrocefalia e macrorchidismo, presenti nella maggior parte dei maschi affetti. È stata descritta in 12 pazienti su 2 generazioni di una stessa famiglia. Altri maschi della famiglia presentavano macrorchidismo e macrocefalia, in assenza di ritardo mentale. La trasmissione è legata all'X e il gene-malattia è stato localizzato sulla regione q12-q21 del cromosoma X. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X - paraplegia spastica con depositi di ferro

ORPHA85333

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale legato all'X e paraplegia spastica con depositi di ferro nei gangli basali. È stata osservata in una famiglia. Gli arti inferiori erano gravemente colpiti. La risonanza magnetica ha rivelato macrogiria, ipoplasia della sostanza bianca, difetto della mielinizzazione e depositi di ferro. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X - psicosi - macrorchidismo

ORPHA3077

MIM: 300055

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra ritardo mentale medio, psicosi maniaco-depressiva, segni piramidali e macrorchidismo. È stata descritta in 10 maschi. La trasmissione è legata all'X. La malattia è stata correlata alle mutazioni nel gene MECP2, localizzato sul braccio lungo del cromosoma X (Xq28). *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X - pubertà precoce - obesità

ORPHA85318

La sindrome è caratterizzata da ritardo mentale modesto e pubertà precoce. È stata descritta in 3 maschi su 3 generazioni di una famiglia australiana. Le madri dei pazienti presentavano obesità patologica. La trasmissione è legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X - retinite pigmentosa

ORPHA85332

MIM: 300578

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale moderato e grave retinite pigmentosa a esordio precoce. È stata descritta in 5 maschi appartenenti a 3 generazioni di una famiglia. Alcuni pazienti hanno anche microcefalia. È trasmessa come carattere recessivo legato all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X - spasticità progressiva

ORPHA3072

MIM: 300260

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale legato all'X, associato a patologia neurologica progressiva con atassia, spasticità e convulsioni. È stata descritta in una famiglia. I maschi affetti presentavano ritardo dello sviluppo, ipotonia facciale e scialorrea, ma non microcefalia, a differenza della sindrome di Rett. È causata da una mutazione del gene MECP2 (Xq27-28). *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Abidi

ORPHA85273

MIM: 300262

Questa malattia è caratterizzata da ritardo mentale legato all'X e sintomi variabili che comprendono bassa statura, ridotta circonferenza cranica, fronte obliqua, perdita della vista e orecchie dismorfiche. È stata descritta in 8 maschi su 3 generazioni diverse. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Ahmad

Vedere: Ritardo mentale sindromico legato all'X, tipo 7

Ritardo mentale legato all'X, tipo Armfield

ORPHA85276

MIM: 300261

Questa malattia è caratterizzata da ritardo mentale, bassa statura, convulsioni, mani e piedi piccoli. È stata descritta in 6 maschi su 3 generazioni di una stessa famiglia. Tre di loro presentavano anche cataratta/glaucoma e due di loro palatoschisi. Il locus è stato mappato in una regione di 8 Mb in Xq28. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Atkin

Vedere: Sindrome di Atkin-Flaitz

Ritardo mentale legato all'X, tipo Cabezas

ORPHA85293

MIM: 300354

Questa malattia è caratterizzata da ritardo mentale, affaticamento muscolare, nanismo, labbro inferiore prominente, testi-

coli piccoli, cifosi e iperlassità articolare. Sono presenti anche anomalie nell'andatura, tremori, deficit della coordinazione motoria fine e difficoltà di linguaggio. La sindrome è stata descritta in 6 maschi appartenenti a 3 generazioni della stessa famiglia. La trasmissione è legata all'X e il gene-malattia è stato localizzato nella regione q24-q25 del cromosoma X. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Cantagrel

ORPHA85277

MIM: 300524

Il ritardo mentale legato all'X tipo Cantagrel è caratterizzato da significativa ipotonia neonatale, tetraparesi progressiva, grave ritardo dello sviluppo (i bambini iniziano a camminare all'età di 3 anni), reflusso gastroesofageo, movimenti stereotipati delle mani, esotropia e diagnosi di autismo infantile. È stato descritto in 2 uomini consanguinei, mentre le donne portatrici non sono affette dalla malattia. È stata identificata un'inversione pericentrica, inv(X)(q13;p22), che è dovuta all'assenza del gene KIAA2022, soprattutto nel cervello. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Cilliers

ORPHA163971

Il ritardo mentale legato all'X tipo Cilliers è caratterizzato da lieve ritardo mentale associato a bassa statura, ipogonadismo ipergonadotropo, microcefalia e lievi dismorfismi facciali (occhi infossati, creste sopracciliari prominenti, sella nasale alta, padiglioni auricolari ampi). È stato descritto in 4 pazienti maschi appartenenti alla stessa famiglia. La sindrome è trasmessa come carattere recessivo legato all'X ed è stata mappata sulla regione Xq25-q26. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Lubs

ORPHA85281

MIM: 300260

Il ritardo mentale legato all'X tipo Lubs è caratterizzato da grave ritardo mentale e grave deterioramento progressivo del sistema nervoso centrale, ipotonia, spasticità, leggera miopia, infezioni respiratorie multiple e facies caratteristica (rime palpebrali oblique verso il basso, ipertelorismo e naso corto con radice del nasale depressa). È stato descritto in maschi appartenenti a più di 6 famiglie. È dovuto alla duplicazione del gene MECP2 e della regione adiacente su Xq28. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Pai

ORPHA85322

Questa malattia è caratterizzata dall'associazione tra dismorfismi e ritardo mentale. È stata descritta in 4 generazioni della stessa famiglia. È stata osservata morte prematura nei maschi affetti. La trasmissione è recessiva legata all'X e il gene-malattia è stato localizzato sulla regione q28 del cromosoma X. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Reish ORPHA85284

MIM: 300404

Il ritardo mentale legato all'X tipo Reish è caratterizzato da anomalie cerebrali, grave ritardo mentale, displasia ectodermica, deformità scheletriche (anomalie vertebrali, scoliosi, polidattilia), anomalie dell'orecchio/occhio (sviluppo anormale, nervi ottici piccoli, orecchie grandi a bassa attaccatura, sordità) e displasia/ipoplasia renale (l'acronimo della sindrome è BRESEK). È stato descritto in 2 maschi, uno dei quali è deceduto subito dopo la nascita. Uno dei fratelli aveva anche la malattia di Hirschsprung e palatoschisi/criptorchidismo (l'acronimo della sindrome diventa in questo caso BRESHECK). La trasmissione è dominante legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Renpenning

Vedere: Sindrome di Renpenning

Ritardo mentale legato all'X, tipo Schimke

ORPHA85285

MIM: 312840

Il ritardo mentale legato all'X tipo Schimke è caratterizzato da ritardo mentale, ritardo della crescita con nanismo, sordità e oftalmoplegia. La coreoatetosi con spasticità muscolare generalmente si presenta durante l'infanzia. È stata descritta in 4 maschi, tre dei quali appartenenti alla stessa famiglia. La trasmissione è legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Seemanova

ORPHA85323

Questa malattia è caratterizzata da microcefalia, ritardo mentale, ritardo della crescita e ipogenitalismo. È stata descritta in 4 ragazzi appartenenti alla stessa famiglia. Erano presenti anche facies caratteristica e anomalie oculari con microftalmia, microcornea e cataratta. La trasmissione è legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Shashi ORPHA85286

MIM: 300238

Questa malattia è caratterizzata da ritardo mentale moderato, obesità, macrorchidismo e facies caratteristica (orecchie grandi, labbro inferiore prominente, palpebre con aspetto rigonfio). È stata descritta in 9 maschi appartenenti a 2 famiglie. La trasmissione è legata all'X e il gene-malattia è stato localizzato sulla regione q21.3-q27 del cromosoma X. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Shrimpton

ORPHA85324

MIM: 300709

Questa malattia è caratterizzata dall'associazione tra ritardo mentale, microcefalia, strabismo e bassa statura. È stata de-

scritta in 3 ragazzi appartenenti a 2 famiglie non consanguinee. La trasmissione è recessiva legata all'X e il gene-malattia è stato localizzato sulla regione q12-q21.31 del cromosoma X. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Siderius

ORPHA85287

MIM: 300263

Questa malattia è caratterizzata da un ritardo mentale variabile da leggero a grave, associato a labiopalatoschisi. Occasionalmente sono presenti polidattilia preassiale, mani grandi e criptorchidismo. La sindrome è stata descritta in 7 maschi appartenenti a 2 famiglie. La trasmissione è legata all'X e la sindrome è dovuta alle mutazioni del gene PHF8, localizzato nella regione p11.21 del cromosoma X. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Snyder ORPHA3063

MIM: 309583

Questa malattia è caratterizzata da ritardo mentale medio, ipotonia, andatura barcollante, osteoporosi, cifoscoliosi e asimmetria facciale. È stata descritta in 11 maschi. La trasmissione è recessiva legata all'X. La malattia è correlata alle mutazioni nel gene della spermina sintetasi (SMS), localizzato sul braccio corto del cromosoma X (Xp22.1). *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Stevenson

ORPHA85325

Questa malattia è caratterizzata da ritardo mentale, ipotonia, assenza dei riflessi tendinei profondi, dita affusolate, eccesso di configurazioni ad arco sui polpastrelli, genu valgum, facies caratteristica e denti piccoli. È stata descritta in 4 maschi su 2 generazioni della stessa famiglia. Il gene-malattia sarebbe localizzato sul cromosoma Xq13. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Stocco Dos Santos

ORPHA85288

MIM: 300434

Questa malattia è caratterizzata da grave ritardo mentale associato a iperattività, ritardo del linguaggio, lussazione congenita dell'anca, bassa statura, cifosi e infezioni respiratorie ricorrenti. Sono presenti anche comportamento aggressivo e frequenti crisi epilettiche. La sindrome è stata descritta in 4 maschi della stessa famiglia. La trasmissione è legata all'X ed è dovuta alle mutazioni del gene KIAA1202, localizzato nella regione Xp11.2. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Stoll ORPHA85326

Questa malattia è caratterizzata da ritardo mentale, bassa statura e facies caratteristica (ipertelorismo, fronte prominente e bombata, punta del naso larga, narici anteverse). È stata descritta in 4 maschi su 3 generazioni della stessa famiglia. Due femmine della famiglia presentavano ritardo mentale e facies caratteristica. La trasmissione è legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Sudafricano

ORPHA85278

MIM: 300243

Il ritardo mentale legato all'X tipo Sudafricano è caratterizzato da grave deficit cognitivo, assenza del linguaggio nonostante l'udito sia apparentemente normale, dismorfismi craniofacciali (viso allungato e stretto, prognatismo), crisi epilettiche "grande male", oftalmoplegia e atrofia cerebellare. È stato descritto in 16 maschi figli di donne eterozigoti, su 5 generazioni di una famiglia del Sud Africa. Alcune delle femmine portatrici presentavano un leggero deficit cognitivo. Il gene è localizzato nella regione Xq24-q27. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Turner ORPHA85328

MIM: 300706

Il ritardo mentale legato all'X tipo Turner è caratterizzato da grave deficit cognitivo nei maschi e deficit moderato nelle femmine. È stato descritto in 14 soggetti appartenenti a 4 generazioni di una famiglia. È stata osservata macrocefalia e può essere presente oloprosencefalia (2 soggetti). La trasmissione è semidominante legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Van Esch

ORPHA163976

Il ritardo mentale legato all'X, tipo Van Esch è caratterizzato da deficit cognitivo lieve-moderato, associato a basso peso neonatale, bassa statura, microcefalia e ipogonadismo iperogonadotropo variabile. È stato descritto in 7 pazienti maschi appartenenti a una famiglia di origine belga. La sindrome è trasmessa come carattere recessivo legato all'X ed è stata mappata sulla regione Xp22.1-p21.3. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Vitale ORPHA85289

MIM: 300360

Questa malattia è caratterizzata da un ritardo mentale, assenza di linguaggio, brachidattilia alle mani e ai piedi, bassa statura e facies caratteristica (macrostomia, ipoplasia dei lobi delle orecchie e rime palpebrali piccole rivolte verso il basso). È stata descritta in 4 maschi della stessa famiglia. La trasmissione è legata all'X e il gene-malattia è stato localizzato nella regione q24 del cromosoma X. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Wilson ORPHA85290

MIM: 309545

Questa malattia è caratterizzata da grave ritardo mentale, associato a mutismo, epilessia, ritardo della crescita e infezioni ricorrenti. È stata descritta in 3 maschi su 3 generazioni della stessa famiglia. Il gene-malattia è stato localizzato sul cromosoma X nella regione Xp11. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Wittwer

ORPHA85291

MIM: 300421

Il ritardo mentale legato all'X tipo Wittwer è caratterizzato da grave deficit cognitivo, ritardo della crescita prenatale e postnatale, microftalmo o atrofia ottica a evoluzione in cecità, sordità moderata o grave ed epilessia. È stata descritta in 3 maschi nella stessa generazione di una famiglia. Lesioni displastiche erano presenti nelle vertebre e a livello del femore. I pazienti presentavano anche facies caratteristica con prominenza della fronte, che era ampia ed alta, ipertelorismo, faccia quadrata, labbro superiore sottile, filtro lungo, rime palpebrali rivolte verso il basso. Erano presenti anche difetti urogenitali (idronefrosi e criptorchidismo). Il gene-malattia è stato localizzato nella regione 22p del cromosoma X. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale legato all'X, tipo Zorick ORPHA85337

Questa malattia è caratterizzata da grave ritardo mentale, incapacità di deambulare e di parlare, atrofia muscolare e incontinenza urinaria e fecale. È stata descritta in 6 maschi di una famiglia brasiliana. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale - miopia - bassa statura - difetto endocrino

ORPHA3068

MIM: 253320

Vedere: Miopia congenita

Ritardo mentale - nanismo - sordità - anomalie genitali

Vedere: Dismorfismi - bassa statura - sordità - pseudoermafroditismo

Ritardo mentale non sindromico legato all'X

Vedere: Ritardo mentale non specifico legato all'X

Ritardo mentale non specifico legato all'X ORPHA777

MIM: 300034

Il ritardo mentale non specifico legato all'X (MRX) appartiene al gruppo dei ritardi mentali legati al sesso (XLMR). A diffe-

renza del ritardo mentale legato all'X sindromico o specifico (MRXS), associato anche a sintomi fisici, neurologici e/o psichiatrici, il solo sintomo di MRX è il ritardo mentale. L'incidenza del MRX nei maschi è di circa 1/900, pari ai due terzi dei casi familiari di ritardo mentale legato all'X. In considerazione del fatto che il sintomo prevalente è il ritardo mentale e gli esami di routine non evidenziano altri segni clinici caratteristici, fino ad oggi la diagnosi di MRX viene considerata solo in base alla ricorrenza familiare legata all'X. Nei maschi che presentano ritardo mentale isolato permanente a eziologia non nota devono essere eseguite indagini accurate per verificare la sua eventuale ricorrenza familiare. Tuttavia, la storia naturale, la gravità e il quadro clinico del MRX spesso variano anche tra fratelli che appartengono alla stessa famiglia. Inoltre, possono essere osservati nella famiglia segni fisici minori (ipotonia neonatale, iperreflessia, microcefalia moderata, statura leggermente bassa, rare crisi epilettiche o un arresto secondario del linguaggio) che, anche se apparentemente irrilevanti, possono costituire segni evocatori. Sono stati identificati 17 geni-malattia del MRX. La maggior parte delle proteine codificate da questi geni è implicata, direttamente o attraverso la loro funzione regolatrice, nello sviluppo delle cellule neurali o nella comunicazione sinaptica tra queste cellule. Queste proteine influenzano l'apprendimento e/o la memoria. Nei pazienti affetti da MRX, la funzione e lo sviluppo del cervello e/o la plasticità neuronale sono alterati. Inoltre, in alcune famiglie affette da MRX, sono state identificate mutazioni geniche specifiche. Tuttavia devono essere individuati altri geni, in quanto il gene-malattia non è ancora stato identificato nella metà di queste famiglie. L'identificazione di questi geni permette oggi di effettuare studi clinici basati sull'approccio gene per gene. L'approccio multidisciplinare basato su strumenti neurologici, psicologici e psichiatrici e sull'imaging ad alta definizione ha permesso di dimostrare la presenza di alcuni segni caratteristici, come una presunta anomalia morfologica del verme cerebellare (gene OPHN1) o disturbi molto specifici del movimento delle mani (gene ARX). In questo modo, alcune forme in precedenza classificate come "non specifiche" (MRX) hanno dimostrato con il tempo di avere una specificità gene-dipendente (MRXS). È possibile che in futuro si possa identificare un fenotipo specifico per ogni gene implicato nel MRX, tale da consentire l'implementazione di un protocollo di analisi economico ed efficiente destinato ai maschi affetti da ritardo mentale. L'individuazione dei diversi segni potrebbe orientare la diagnosi verso una forma o verso un'altra di MRX e dimostrarne la trasmissione attraverso il cromosoma X, anche se ne è affetto un solo soggetto. Al momento non è disponibile nessuna terapia specifica. La consulenza genetica è l'unico strumento preventivo disponibile. *Autore: Prof. C. Moraine (dicembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare del ritardo mentale legato all'X, non specifico (gene ARX)

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Diagnosi molecolare del ritardo mentale legato all'X, non specifico (gene ARX)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Diagnosi molecolare del ritardo mentale da riarrangiamenti criptici

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Dr. BRUTTINI Mirella, Dr. MELONI Ilaria, Pr. RENIERI Alessandra

Diagnosi molecolare del ritardo mentale legato ad ARX (gene ARX)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi molecolare del ritardo mentale legato all'X, non specifico (geni MECP2, ARX)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Ritardo mentale - obesità del tronco - distrofia retinica - micropene

Vedere: Sindrome MORM

Ritardo mentale - papillomi nasali

Vedere: Sindrome di Costello

Ritardo mentale recessivo legato all'X - macrocefalia - disfunzione ciliare ORPHA83648

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra ritardo mentale, disfunzione ciliare e macrocefalia. È stata descritta in più maschi di un'ampia famiglia. Nella maggior parte dei casi, la disfunzione ciliare causava infezioni polmonari ricorrenti e morte. Si tratta di una forma di ritardo mentale a trasmissione recessiva legata all'X, correlata alle mutazioni nel gene OFD1, responsabile della sindrome oro-facio-digitale. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale sindromico legato all'X da mutazioni di JARID1C ORPHA85279

MIM: 300534

Questa malattia è caratterizzata da deficit cognitivo variabile (leggero-grave), associato a segni eterogenei comprendenti la spasticità, il criptorchidismo, l'ipoplasia mascellare, l'alopecia areata, l'epilessia, la bassa statura, i disturbi del linguaggio e del comportamento. È stata descritta in meno di 15 famiglie. La trasmissione è recessiva legata all'X ed è causata dalle mutazioni del gene JARID1C (SMCX) che codifica per la proteina del dominio JmjC con attività istone-demetilasica. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo mentale sindromico legato all'X, tipo 10

Vedere: Ritardo mentale legato all'X - coreoatetosi - disturbi del comportamento

Ritardo mentale sindromico legato all'X, tipo 11

Vedere: Ritardo mentale legato all'X, tipo Shashi

Ritardo mentale sindromico legato all'X, tipo 7

ORPHA85274

MIM: 300218

Questa sindrome, definita anche MRXS7, è caratterizzata da ritardo mentale legato all'X, obesità, ipogonadismo e dita coniche. È stata descritta in 10 maschi di una grande famiglia pakistana. Il gene causativo è stato mappato in Xp11.3-Xq23. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ritardo psicomotorio da deficit di S-adenosilomocisteina idrolasi ORPHA88618

MIM: 180960

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo psicomotorio e grave miopia (ipotonia, assenza dei riflessi tendinei e ritardo

della mielinizzazione) alla nascita, associati a ipermetioninemia e livelli elevati di creatinichinasi nel siero. È stata descritta in 3 pazienti non consanguinei. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. Sono state identificate due mutazioni nel gene che codifica per la S-adenosilomocisteina idrolasi (SAHH; AHCY), un enzima implicato nel metabolismo della metionina. Una dieta povera di metionina e l'integrazione di creatina possono, in parte, migliorare la mielinizzazione ritardata e lo sviluppo psicomotorio. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare del deficit di S-adenosilomocisteina idrolasi

Università degli Studi di Catania, CATANIA

Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica di ipermetioninemia (dosaggio aminoacidi plasmatici)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Ritorno venoso polmonare anomalo, tipo congenito

ORPHA3090

MIM: 106700

Il ritorno venoso polmonare anomalo è un difetto caratterizzato da connessioni anomale, parziali (PAPVC) e totali (TAPVC), delle vene polmonari. Si tratta di drenaggi parziali o totali delle vene polmonari nel circolo venoso sistemico. Le forme parziali rappresentano lo 0,5% delle cardiopatie congenite e si associano frequentemente a difetti del setto atriale (ASD). I segni clinici della PAPVC sono simili a quelli che si osservano negli ASD con connessione normale delle vene polmonari. A seconda del volume dello shunt, i bambini sono asintomatici oppure presentano ritardo di crescita, infezioni respiratorie comuni e ridotta attività fisica. La diagnosi di solito viene posta con l'ecocardiografia transtoracica o transesofagea. Nell'età prescolastica si privilegia la chirurgia elettiva, con la chiusura dell'ASD e orientando il drenaggio anomalo delle vene polmonari nell'atrio sinistro. I risultati a lungo termine sono eccellenti. La TAPVC rappresenta l'1-2% delle cardiopatie congenite. In tale caso, tutte le vene polmonari drenano nel seno comune delle vene polmonari. Il decorso clinico dipende dalla pervietà del difetto interatriale e dalla presenza di una ostruzione del ritorno venoso polmonare (PVO). I pazienti senza PVO presentano, soprattutto nelle prime settimane di vita, segni di insufficienza cardiaca, come tachipnea, dispnea, epatomegalia e cianosi discreta, ma progressiva. La diagnosi viene in genere posta con l'ecocardiografia. Sia la PAPVC che la TAPVC sono difetti della morfogenesi. È stata osservata una forma familiare, a eredità autosomica dominante. L'intervento chirurgico si rende necessario in epoca neonatale o nella prima infanzia e dovrebbe comportare un'ampia anastomosi tra il seno delle vene polmonari e l'atrio sinistro. I risultati

a lungo termine sono eccellenti nella maggior parte dei casi. *Autore: Dott. H. Hövels-Gürich (maggio 2003)*.

Associazioni

AIADS - Associazione Italiana Amici della Scimitarra - ONLUS

Romboencefalosinapsi

ORPHA59315

La romboencefalosinapsi (RS) è una malformazione rara del cervelletto, caratterizzata dall'associazione tra agenesia (totale o parziale) del verme e fusione degli emisferi cerebellari. La prevalenza non è nota. Uno studio ha riportato una frequenza di 4/3.000 casi alla risonanza magnetica pediatrica e in letteratura sono stati descritti circa 50 casi. Sono state descritte altre anomalie cerebrali in associazione con la RS, come la fusione dei nuclei dentati, la deformità del quarto ventricolo e la fusione dei peduncoli cerebrali. Le anomalie sopratentoriali sono l'idrocefalo, la fusione dei talami, le anomalie del corpo calloso e la displasia setto-ottica. Occasionalmente, sono presenti anche anomalie extracerebrali, come i lievi dismorfismi, le anomalie delle mani e/o dei piedi, le anomalie oculari, cardiache, renali, uterine e anali e il morbo di Hirschsprung. Sono stati descritti, inoltre, quadri sindromici: la sindrome di Gomez-Lopez-Hernandez (o displasia cerebello-trigemino-dermica), la RS con alopecia tempoparietale bilaterale, l'anestesia nel territorio di innervazione del trigemino e la craniostenosi. L'eziologia non è al momento nota. La prognosi neurologica è variabile con un QI che può essere normale o più o meno compromesso, con atassia, disartria, strabismo e/o nistagmo, problemi comportamentali (disturbo ossessivo-compulsivo e comportamento autoaggressivo). Il trattamento è sintomatico e richiede interventi di tipo medico, educativo, psicologico e sociale. *Autore: Prof. S. Odent (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Rotule assenti - ipoplasia scrotale - anomalie renali - dismorfismi facciali - ritardo mentale

Vedere: Sindrome genitorotulea

RTS1

Vedere: Sindrome di Rothmund-Thomson, tipo 1

RTS2

Vedere: Sindrome di Rothmund-Thomson, tipo 2

RTT atipica

Vedere: Sindrome di Rett, forma atipica

S

Saccaropinuria

ORPHA3124

MIM: 268700

La saccaropinuria è una malattia del metabolismo della lisina, spesso associata a iperlisinemia e lisinuria. La prevalenza non è nota. I pochi pazienti noti presentavano disturbi neurologici (compresa la diplegia spastica). Tuttavia, non è chiaro il rapporto tra la saccaropinuria e questi sintomi. La saccaropinuria è una malattia autosomica recessiva. È causata da un difetto dell'enzima bifunzionale alfa-aminoacidoipato semialdeide sintasi, codificato dal gene AASS (mappato in 7q31.3). Quest'enzima svolge sia un'attività lisina alfa-chetoglutarato reductasica (LKR), che un'attività saccaropina deidrogenasica (SDH) e catalizza le prime due fasi della degradazione della lisina. Nella saccaropinuria, il deficit di lisina alfa-chetoglutarato reductasica è solo parziale. Non è disponibile nessuna terapia specifica, ma la dieta povera in lisina può essere utile in alcuni casi. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

SADDAN

Vedere: Acondroplasia grave - ritardo dello sviluppo - acanthosis nigricans

Salmonellosi

ORPHA795

Le salmonelle sono batteri mobili, flagellati, Gram-negativi che appartengono alla famiglia degli Enterobatteri. Si distinguono due gruppi nosologici: febbre tifoide da *Salmonella typhi* e *Salmonella paratyphi* A, B e C e altre salmonellosi. La febbre tifoide è una tossinfezione umana, trasmessa di solito indirettamente con l'acqua o con i cibi contaminati (verdure crude, frutti di mare). Gli organismi entrano nel corpo attraverso la mucosa intestinale, passano successivamente nei linfonodi mesenterici, da dove entrano in circolo. I sintomi iniziali sono di solito il dolore addominale, l'anoressia, il meteorismo, l'insonnia e la febbre, che sale progressivamente fino a 40°C in 4-7 giorni. I segni secondari sono dovuti al rilascio di endotossine e comprendono la prostrazione e l'ipotensione. Nel 60% dei casi è presente diarrea. Possono manifestarsi complicanze, come la perforazione dell'intestino, l'emorragia digestiva, la miocardite e l'encefalite. La diagnosi si basa sulle indagini sierologiche, che evidenziano la presenza dei batteri. Il trattamento comprende l'isolamento dei batteri e la terapia con antibiotici. I vaccini conferiscono protezione per la *Salmonella typhi* e la *Salmonella paratyphi* A e B, ma sono solo in parte efficaci (il 50-75% dei pazienti immunizzati è protetto). Le infezioni minori da salmonella non-tifoide, dovute a tossinfezione alimentare, si possono evitare con adeguate misure igieniche. Tuttavia in pazienti debilitati, l'infezione da salmonella può causare polmonite, meningite suppurativa, endo-

cardite, aneurismi arteriosi infetti e pielonefrite. La terapia, in assenza di vaccino, si basa sugli antibiotici. *Autore: Dott. E. Aslangul (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

SANDO

Vedere: Neuropatia atassica sensitiva - disartria - oftalmoparesi

Sarcoidosi

ORPHA797

MIM: 181000

La sarcoidosi è una malattia multisistemica, della quale non sono note le cause, che è caratterizzata dalla formazione di granulomi immuni negli organi coinvolti. Si tratta di una malattia molto diffusa, con un'incidenza (che varia a seconda dell'età, del sesso, dell'etnia e dell'origine geografica) stimata in circa 1/6.300 nei maschi e 1/5.300 nelle femmine. Sono maggiormente interessati l'apparato linfatico e quello polmonare, anche se potenzialmente può essere colpito ogni organo. Altre gravi manifestazioni si localizzano a livello cardiaco, neurologico, oculare, renale o laringeo. In molti casi, la sarcoidosi viene riconosciuta in base alla presenza di tosse secca persistente, sintomi oculari o cutanei, presenza di linfonodi periferici, affaticamento, perdita di peso, febbre o sudore notturno ed eritema nodoso. Sono possibili anomalie del metabolismo della vitamina D3, a livello delle lesioni granulomate e ipercalcemia. In circa il 90% dei casi, la radiografia del torace è patologica e mostra una linfadenopatia e/o infiltrati polmonari (con o senza fibrosi) che definiscono gli stadi I-IV della malattia. L'eziologia non è nota, anche se l'ipotesi prevalente è che vari antigeni non identificati, probabilmente poco degradabili, di origine sia infettiva che ambientale, provochino una reazione immunitaria esagerata negli ospiti geneticamente suscettibili. La diagnosi si basa sulla sintomatologia clinica e radiologica, sull'individuazione di granulomi non caseosi attraverso la biopsia mediante endoscopia tracheo-bronchiale o in altri distretti e sull'esclusione di tutte le altre malattie granulomate. L'evoluzione e la gravità della sarcoidosi sono altamente variabili. In molti casi benigni (risoluzione spontanea entro 24-36 mesi), non è necessaria la terapia, ma soltanto un regolare follow-up fino alla guarigione. Nei casi più gravi, è necessario un trattamento medico iniziale o successivamente, durante il follow-up, a seconda del quadro clinico e della sua evoluzione. I corticosteroidi per via sistemica sono indispensabili per il trattamento della sarcoidosi. La durata minima del trattamento è 12 mesi. In alcuni pazienti con ricadute costanti è necessaria una terapia corticosteroidea a lungo termine e a basso dosaggio. Altri trattamenti (farmaci immunosoppressori e aminochinoline) possono essere utili nel caso di una risposta non soddisfacente ai corticosteroidi, una scarsa tolleranza e come agenti di seconda scelta quando è necessario un alto dosaggio di corticosteroidi per un lungo periodo. In alcuni casi, molto rari, che non rispondono alla terapia standard, gli agenti anti-TNF-alfa offrono preziosi benefici. Alcuni pazienti beneficiano di corticosteroidi topici. La mortalità associata alla sarcoidosi è stimata tra 0,5 e 5%. *Autori: Dott. H. Hunes, Dott. D. Bouvry, Dott. P. Soler e Dott. D. Valeyre (novembre 2007)*. Tratto da Sarcoidosis. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:46.

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome di Blau e della sarcoidosi giovanile (gene NOD2)**

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga, OR-BASSANO (TO)

Pr. DE MARCHI Mario

Associazioni

AIMS - Associazione Italiana Malati Sarcoidosi - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Sarcoidosi a esordio precoce

ORPHA90341

MIM: 609464

Vedere: Artrite granulomatosa dell'infanzia

Sarcoidosi familiare

Vedere: Artrite granulomatosa dell'infanzia

Sarcoma di Ewing

ORPHA319

MIM: 612219

Il sarcoma di Ewing è un tumore maligno dell'osso, a cellule piccole rotonde, con un forte potenziale metastatico. Esordisce tra i 5 e i 30 anni e ha un picco d'incidenza tra i 12 e i 18 anni. L'incidenza annuale è stimata in 1/312.500 bambini prima dei 15 anni. Il sintomo più frequente è il dolore. Altri sintomi dipendono dalla contiguità del tumore con i diversi organi: i tumori pelvici si associano a disturbi sfinterici e motori, da compressione nervosa o disturbi meccanici; i tumori delle costole si associano a disturbi della respirazione o a versamento pleurico; i tumori vertebrali si associano a compressione midollare o radicolare. Nelle prime fasi, il tumore si sviluppa spesso nelle ossa, in particolare nel bacino (30%), nel torace (costole, clavicole, scapole; 20%), nel femore (16%), nel perone (9%), nelle vertebre (8%) e nell'omero (5%). La malattia ha un elevato potenziale metastatico (polmoni, ossa, midollo osseo). Il neuroepitelioma rappresenta una variante neurologica altamente differenziata. Il tumore di Askin è una variante toracica che può essere parzialmente o molto differenziata. Sebbene non sia stata identificata una causa specifica, nel 90% dei tumori di questo tipo è presente una traslocazione caratteristica che interessa il gene EWSR1 (22q12.2), spesso una traslocazione t(11;22)(q24;q29). Sono state descritte molte varianti di questa traslocazione (che coinvolgono i geni ERG, ETV1, FLI1 e NR4A3). La diagnosi viene suggerita dall'identificazione, mediante PCR (reazione a catena della polimerasi), delle traslocazioni. Le diagnosi differenziali si pongono con gli altri tumori a cellule piccole rotonde: il neuroblastoma, il rhabdomyosarcoma alveolare o embrionale, il linfoma non-Hodgkin e i condrosarcomi mesenchimali (si vedano questi termini). La presenza della traslocazione che coinvolge il gene EWSR1 permette di escludere queste altre malattie. La presa in carico si basa su un'équipe multidisciplinare, specializzata nel trattamento dei tumori infantili. Il trattamento iniziale prevede l'uso per via sistemica della chemioterapia, al fine di ridurre le dimensioni del tumore primitivo e sradicare o prevenire le metastasi. La chirurgia è indicata quando il sito del tumore la rende possibile. La radioterapia locale è a volte necessaria sia come integrazione alla chirurgia sia per i tumori non operabili. Per le forme più gravi della malattia (risposta limitata alla chemioterapia iniziale o metastasi già presenti alla diagnosi), può essere proposta, come estrema opzione terapeutica, la chemioterapia ad alte dosi associata al trapianto di cellule staminali. Al momento sono in fase di studio alcune terapie mirate, come ad esempio quella con anti-IGF-R (recettore del fattore di crescita insulino-simile). La sopravvivenza senza ricorrenza, nelle forme localizzate, è del 70%. Per le forme con metastasi polmonari, il tasso di sopravvivenza è circa del 50%. Le forme con metastasi ossee o del midollo osseo hanno una prognosi molto più sfavorevole. *Autore: Dott. O. Oberlin (febbraio 2009)*.

Laboratori**Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare del sarcoma di Ewing**

Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, CANDIOLO (TO)
Dr. CASORZO Laura, Dr. RISIO Mauro

Diagnosi molecolare del sarcoma di Ewing (gene EW-FLT1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sarcoma di Kaposi

ORPHA33276

MIM: 148000

Il sarcoma di Kaposi è un tumore endoteliale maligno. È la neoplasia più frequente associata all'infezione da HIV. È rara nella popolazione generale, ma la prevalenza della forma classica (non associata a AIDS) è più elevata in alcune regioni, come la Sicilia e la Sardegna (1/30.000; è più frequente nei maschi, in età avanzata). In Africa è endemica una forma più aggressiva del sarcoma di Kaposi infantile. La malattia si manifesta nello 0,04% dei pazienti che hanno subito un trapianto renale. Il quadro clinico varia notevolmente, dalle forme cutaneo-mucose alle forme che presentano un coinvolgimento multisistemico. La forma classica spesso è limitata alla cute e alle mucose, ma le persone affette hanno una predisposizione a altre neoplasie maligne. La forma associata ad AIDS può essere grave, ma occasionalmente risponde alla terapia antiretrovirale aggressiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sarcoma granulocitario

Vedere: Sarcoma mieloide

Sarcoma mieloide

ORPHA86850

Il sarcoma mieloide è un raro tumore solido delle cellule mieloidi presente in un sito extramidollare. L'esatta prevalenza non è nota (l'incidenza annuale di tutte le leucemie mieloidi acute è stimata a 3,4/100.000). Il quadro clinico dipende dal sito del tumore. I siti comunemente più interessati comprendono le strutture ossee sottoperiosteiche del cranio, i seni paranasali, lo sterno, le costole, le vertebre, il bacino, anche i linfonodi e la cute. Siti più rari sono il pancreas, il cuore, il cervello, la bocca, il torace, il tratto gastrointestinale e biliare, la prostata, la vescica urinaria e l'apparato genitale femminile. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sarcoma osteogenico

Vedere: Osteosarcoma

Sarcoma sinoviale

ORPHA3273

MIM: 300813

Il sarcoma sinoviale (SS) è un tumore raro e aggressivo dei tessuti molli, responsabile del 7-8% di tutti i sarcomi maligni umani. Anche se colpisce generalmente gli adulti, circa il 30% dei casi si verifica nei bambini e negli adolescenti. Nonostante la sua denominazione, il SS non originerebbe dalla sinovia, ma da cellule staminali multipotenti, che si differenziano in strutture mesenchimali e/o epiteliali. Dal punto di vista clinico, il SS si manifesta come una massa profonda, indolore, a sviluppo lento. Di solito il tumore colpisce le estremità superiori e inferiori, soprattutto le regioni periarticolari delle grandi articolazioni. L'eziologia non è nota. Quasi tutte le cellule del SS presentano una traslocazione specifica, tra i cromosomi X

e 18 [t(X;18)(p11.2;q11.2)], che costituisce uno strumento eccellente per la diagnosi di questo tumore maligno. La terapia ottimale non è ancora stata definita. Il trattamento d'elezione è la rimozione chirurgica completa del tumore primitivo. La radioterapia adiuvante sembra essere vantaggiosa nel trattamento della malattia microscopica residua dopo la chirurgia. Il ruolo della chemioterapia non è chiarito. *Autore: Dott. A. Ruggiero (marzo 2004)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sarcosinemia

ORPHA3129

MIM: 268900

La sarcosinemia è una malattia metabolica caratterizzata da un aumento della concentrazione di sarcosina nel plasma e nelle urine, dovuto al deficit dell'enzima sarcosina deidrogenasi. La prevalenza stimata è di 1/28.000-350.000 negli screening neonatali. La sarcosinemia è molto probabilmente una condizione benigna, priva di significato clinico. Si trasmette come carattere autosomico recessivo. È dovuta a mutazioni del gene che codifica per la sarcosina deidrogenasi, localizzato sul cromosoma 9q34. *Autore: Prof. J. Jaeken (luglio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della sarcosinemia

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica della sarcosinemia

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica della sarcosinemia

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

SCA1

Vedere: Atassia spinocerebellare, tipo 1

SCA10

Vedere: Atassia spinocerebellare, tipo 10

SCA12

Vedere: Atassia spinocerebellare, tipo 12

SCA13

Vedere: Atassia spinocerebellare, tipo 13

SCA14

Vedere: Atassia spinocerebellare, tipo 14

SCA15

Vedere: Atassia spinocerebellare, tipo 15

SCA16

Vedere: Atassia spinocerebellare, tipo 16

SCA17

Vedere: Atassia spinocerebellare, tipo 17

SCA2

Vedere: Atassia spinocerebellare, tipo 2

SCA27

Vedere: Atassia spinocerebellare, tipo 27

SCA28

Vedere: Atassia spinocerebellare, tipo 28

SCA3

Vedere: Atassia spinocerebellare, tipo 3

SCA5

Vedere: Atassia spinocerebellare, tipo 5

SCA6

Vedere: Atassia spinocerebellare, tipo 6

SCA7

Vedere: Atassia spinocerebellare, autosomica dominante, tipo 7

SCA8

Vedere: Atassia spinocerebellare, tipo 8

Scafocefalia isolata

ORPHA35093

MIM: 123100

La scafocefalia isolata è una forma di craniosinostosi non sindromica, caratterizzata dalla fusione prematura della sutura sagittale. Si tratta di una malformazione relativamente diffusa che interessa il 50% dei casi di craniosinostosi non sindromica, con un'incidenza di 1/5.000 nati. Colpisce maggiormente i maschi (rapporto maschi/femmine 3,5:1) e la percentuale dei gemelli affetti è relativamente elevata. La fusione prematura della sutura sagittale comporta un allungamento compensatorio antero-posteriore del cranio, con un aumento importante della lunghezza media del cranio e un ampliamento della sutura sagittale. L'estensione della fusione prematura condiziona le caratteristiche della sporgenza della regione frontale e la forma "bombata" della regione occipitale. È raro l'aumento della pressione endocranica e lo sviluppo mentale non viene compromesso. Di solito, questo difetto è isolato, ma sono stati osservati anche alcuni casi familiari a trasmissione autosomica dominante (6%). La causa principale della scafocefalia isolata non è ancora nota; in

un solo caso è stata osservata una mutazione nel gene TWIST1 (7p21). Tuttavia, dato che la concordanza tra i gemelli mono- zigoti è del 30%, si ritiene che alcuni casi abbiano un'origine genetica, mentre altri possano originare da cause ambientali. La diagnosi si basa sull'esame clinico e sulle indagini radiologiche, la TAC 3D e/o la risonanza magnetica del cranio. La sinostosi sagittale può essere isolata oppure fare parte di una sindrome (ad esempio, scafocefalia familiare con sinostosi radio-ulnare, craniosinostosi sagittale con malformazione di Dandy-Walker e idrocefalo; si vedano questi termini). Si può facilmente differenziare la forma sindromica da quella non sindromica in quanto la scafocefalia isolata non presenta altre caratteristiche cliniche. La presa in carico può prevedere la ricostruzione della volta cranica. L'evoluzione clinica dei soggetti operati è di solito buona e la funzione intellettiva e lo sviluppo psicomotorio sono normali. *Autori: Dott. D. Renier e Dott. J. Bonaventure (dicembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle craniosinostosi non sindromiche (geni FGFR1, FGFR2 e FGFR3)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

SCAN 2

Vedere: Atassia spinocerebellare associata a neuropatia assonale, tipo 2

SCAR1

Vedere: Atassia spinocerebellare associata a neuropatia assonale, tipo 2

Schisi della mano - agenesia della tibia

Vedere: Aplasia della tibia - ectrodattilia

Schisi della mano - uropatia - spina bifida - anomalie del diaframma ORPHA2437

MIM: 183802

L'associazione tra l'idronefrosi da uropatia ostruttiva e la sindattilia delle mani e dei piedi è stata descritta in 1 donna, nei suoi 2 figli e in un altro paziente geneticamente estraneo. Le anomalie delle mani e dei piedi consistevano nella schisi o nella sindattilia con o senza difetti degli arti. L'idronefrosi era dovuta, in due casi, all'atresia ureterale e, in un caso, al megauretore. Sono state osservate altre anomalie maggiori come la spina bifida aperta (2 casi) o occulta (1 caso) o l'ernia diaframmatica (2 casi). La trasmissione è autosomica dominante ad espressività variabile. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Schisi delle mani e dei piedi ORPHA2440

MIM: 183600

La schisi delle mani e dei piedi (SHFM) è una malformazione rara che interessa i raggi centrali delle mani e dei piedi e colpisce in maniera casuale da uno a quattro arti. I segni clinici più frequenti sono la sindattilia, con oligodattilia, la schisi mediana delle mani e dei piedi con dita opponibili, che determina un aspetto definito "a chela di aragosta". Occasionalmente si riscontrano differenti caratteristiche: la monodattilia, nella quale mancano i raggi radiali ad eccezione, di regola, del V dito. I pazienti possono presentare una sola o entrambe le anomalie. Anche quando è isolata, nel tipo non sindromico, questa deformità si può eccezio-

nalmente associare alla sordità, ed è stata anche osservata con l'aniridia e con la sindrome di Alport. Per la correzione dei difetti sono disponibili la riduzione chirurgica e le protesi. La frequenza stimata alla nascita è circa 1/90.000. Sono stati mappati 5 loci: SHFM1 sul cromosoma 7, SHFM2 sul cromosoma X, SHFM3 sul cromosoma 10, SHFM4, che è causata dalla mutazione del gene TP63 sul cromosoma 3, e SHFM5 sul cromosoma 2. La trasmissione dipende dal gene coinvolto: le SHFM3 e 4 si trasmettono in modo autosomico dominante (a penetranza incompleta), mentre la SHFM2 ha una trasmissione recessiva legata all'X. La trasmissione della SHFM5 non è nota, essendo in discussione l'eredità recessiva o dominante a penetranza incompleta. *Autore: Dott. J. Albuissou (gennaio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della schisi delle mani e dei piedi (gene TP63)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Schisi delle mani e dei piedi - ipoplasia mandibolare

Vedere: Sindrome acro-reno-mandibolare

Schisi delle narici - telecanto

ORPHA2007

MIM: 203000

È nota un'unica segnalazione di displasia frontonasale con schisi delle cartilagini alari in due sorelle, che presentavano un'identica malformazione nasale consistente in ipoplasia e coloboma delle cartilagini alari. Entrambe presentavano anche telecanto. I genitori e gli altri consanguinei non erano affetti e non è stata riportata consanguineità. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (febbraio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Schisi - ectropion - denti conici

Vedere: Sindrome blefaro-cheilo-dentale

Schisi labiale con o senza schisi palatina ORPHA1991

MIM: 119530

La schisi labiale con o senza schisi palatina è un difetto che ha una base genetica. Numerosi geni di suscettibilità sono stati già identificati. Un neonato ogni 1.000 ne è affetto. Il rischio di ricorrenza in un altro figlio della stessa coppia è circa 3%. *Autore: Dott. S. Aymé (settembre 2002)*.

Associazioni

ASM - Associazione Italiana per lo Studio delle Malformazioni - ONLUS

Schisi labiopalatina - anomalia del pollice - microcefalia

Vedere: Sindrome di Juberg-Hayward

Schisi labiopalatina - fistola del labbro inferiore

Vedere: Sindrome di Van der Woude

Schisi mediana del labbro inferiore

ORPHA2006

MIM: 183400

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Schisi mediana del labbro superiore - lipoma del corpo calloso - polipi cutanei

Vedere: Sindrome di Pai

Schisi palatina - anomalie carpotarsali - oligodonzia

ORPHA2010

MIM: 216300

Sono state descritte due sorelle di origine svedese che presentavano una peculiare associazione di malformazioni che comprendono la schisi del palato molle, grave oligodonzia dei denti decidui, assenza della dentizione permanente, sordità conduttiva bilaterale da fissazione della base della staffa, alluci corti con ampio divaricamento tra il I e il II dito e fusione delle ossa carpali e tarsali. Probabilmente la trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Schisi sternale

ORPHA2017

Le schisi dello sterno sono malformazioni rare, a eziologia sconosciuta, causate da un difetto di fusione dei segmenti sternali, che normalmente si verifica attorno alla 9ª settimana di vita intrauterina in direzione craniocaudale. Possono essere diagnosticati alla nascita o più tardi in circa un bambino ogni 50.000, ad ogni livello dello sterno. Fino ad oggi sono stati descritti poco più di 100 casi. Nella maggior parte dei pazienti il difetto è isolato, ma sono state osservate anche associazioni con l'emangioma facciale, lo pterigio del collo, le malformazioni del sistema nervoso centrale e il coloboma dell'occhio. La schisi dello sterno può costituire un segno della pentalogia di Cantrell; in questo caso le malformazioni associate condizionano la prognosi. Può interessare sia i maschi che le femmine. Nei rari casi familiari noti, la schisi dello sterno si associa sempre ad altri difetti. Il trattamento consiste nella chiusura chirurgica della schisi sternale nei neonati, per proteggere il cuore e i grandi vasi dai traumi, per migliorare la dinamica respiratoria e per motivi estetici. A distanza di tempo può esitare in lieve pectus excavatum. Nei neonati, le porzioni sternali possono essere avvicinate attraverso una semplice sutura, grazie alla flessibilità della cartilagine toracica. In questo caso può sussistere un minimo pericolo di compressione cardiaca. Al contrario, se la ricostruzione viene ritardata, la maggiore rigidità della parete toracica e l'adattamento fisiologico degli organi toracici alla conferenza del torace rendono impossibile l'avvicinamento delle estremità dello sterno senza compromettere il cuore e i polmoni. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Schistosomiasi

ORPHA1247

MIM: 181460

La schistosomiasi è una malattia parassitaria causata da un verme piatto del genere *Schistosoma* che infesta, nella sua forma adulta, il sistema venoso portale. I pazienti sono con-

taminati dalle larve che penetrano nella cute, quando fanno il bagno in acque stagnanti nelle zone tropicali. La fase invasiva è caratterizzata da febbre, reazioni allergiche e ipereosinofilia. Durante la fase stazionaria, il sintomo principale della forma urinaria causata da schistosoma ematobio è l'ematuria. L'invasione a lungo termine delle vie urinarie può causare un danno renale terminale. Questa specie si trova in Africa, Madagascar e nel Medio Oriente. Le forme intestinali e rettali causano ipertensione portale e sono dovute a *Schistosoma mansoni* (Africa, Madagascar, America latina, Indie Occidentali), *Schistosoma intercalatum* (Africa centrale), *Schistosoma japonicum* (Asia) e *Schistosoma mekongi* (penisola indocinese). Il praziquantel è il farmaco di elezione per tutte le specie. *Autore: Dott. L. Paris (dicembre 2001)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Schizencefalia

ORPHA799

MIM: 269160

Laboratori**Diagnosi molecolare della schizencefalia (gene EMX2)**

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)

Dr. CAPONE Lucia

Schizofrenia, forme genetiche

ORPHA3140

MIM: 181500

La schizofrenia si manifesta clinicamente con episodi acuti che si associano a delirio, allucinazioni e disturbi del comportamento e a una gamma variabile di sintomi cronici persistenti, che possono essere debilitanti. Colpisce circa lo 0,7% della popolazione mondiale e pertanto la schizofrenia non è una malattia rara. È stata descritta a livello mondiale in tutte le culture e in tutte le aree geografiche. I sintomi sono difficilmente individuabili prima della comparsa degli stadi avanzati della malattia. Tuttavia, sono state identificate spesso tre dimensioni psicopatologiche: la trasformazione delusionalistica o la distorsione della realtà, che si manifesta con episodi di delirio o allucinazioni; il declino emozionale, con un impoverimento ideo-affettivo, che si manifesta con sintomi negativi come l'abulia, l'apatia, l'estraniazione e la diminuzione o l'assenza della capacità di modulare il pensiero; la disorganizzazione del pensiero con problemi del linguaggio e della ideazione e comportamenti disorganizzati. La malattia è di solito progressiva con recidive di crisi psicotiche acute durante i primissimi anni di vita. Dopo questo periodo, i pazienti tendono a stabilizzarsi anche se la gravità dei sintomi residui è variabile. Sono implicati nella malattia diversi fattori eziologici: la schizofrenia è una malattia multifattoriale ereditaria che dipende anche da cause ambientali. Negli adolescenti o nei giovani adulti, la diagnosi differenziale si pone con la malattia bipolare. È opportuno che la consulenza genetica che viene offerta ai genitori dei bambini affetti sia prudente, in quanto la schizofrenia è una malattia multifattoriale poligenica. I farmaci antipsicotici hanno modificato in modo significativo il decorso della schizofrenia, migliorandone il quadro clinico e riducendo il numero delle recidive. È necessaria una presa in carico psicosociale, che comprenda programmi di riabilitazione, psicoeducazione familiare, psicoterapia e aiuto da parte dei gruppi di sostegno. La prognosi dipende dalle caratteristiche della malattia, ma anche dalla qualità dell'assistenza psicosociale fornita, dall'accesso alle cure e dal grado di adesione all'approccio proposto di presa in carico. *Autore: Prof. P.-M. Llorca (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Schizofrenia - ritardo mentale - sordità - retinite

ORPHA3141

Questa sindrome è caratterizzata da lieve ritardo mentale, schizofrenia e altre psicosi funzionali, ipoacusia progressiva e retinite pigmentosa. È stata descritta in più persone appartenenti ad una stessa famiglia. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Schwannoma vestibolare

Vedere: Neurofibromatosi, tipo 2

SCLC

Vedere: Cancro polmonare a piccole cellule

Sclerodermia

ORPHA801

La sclerodermia è una rara malattia autoimmune del tessuto connettivo che presenta un caratteristico ispessimento anomalo della cute e, in alcuni casi, anche di altri organi. Si possono distinguere due forme principali: la sclerodermia localizzata e la sclerosi sistemica (SSc). Quest'ultima comprende la sclerodermia sistemica cutanea diffusa (dcSSc), la sclerodermia sistemica cutanea limitata (lcSSc) e la sclerosi sistemica limitata (ISSc; si vedano questi termini). La prevalenza stimata è circa 1-9/100.000 casi per la sclerodermia localizzata e di 1/6.500 adulti per la sclerosi sistemica. La malattia colpisce maggiormente le donne (rapporto maschi/femmine circa 4:1). La sclerodermia localizzata interessa solo la cute ed è caratterizzata da fibrosi cutanea a cui si deve la presenza di chiazze (morphea) o di strisce (sclerodermia lineare). La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia generalizzata caratterizzata da fibrosi e obliterazioni vascolari con coinvolgimento della cute e degli organi, in particolare i polmoni, il cuore e l'apparato digerente. L'eziologia della sclerodermia non è ancora nota. All'origine della malattia vi è una reazione autoimmune che determina una sovrapproduzione localizzata di collagene. In alcuni casi, la condizione è determinata dall'esposizione a prodotti chimici. Altre cause ipotizzate riguardano meccanismi di origine genetica o infettiva. *Autore: Prof. E. Hachulla (luglio 2010)*.

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale
 ASMARA - Associazione Malattia Rara - Sclerodermia ed altre Malattie Rare "Elisabetta Giuffrè" - ONLUS

ARMN - Associazione per le Malattie Reumatiche Infantili
 GILS - Gruppo Italiano per la Lotta alla Sclerodermia
 AILS - Associazione Italiana Lotta alla Sclerodermia - ONLUS
 UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Sclerosi endostale - ipoplasia cerebellare

ORPHA85186

MIM: 213002

Questa sindrome è caratterizzata da ipoplasia cerebellare congenita, sclerosi endostale, ipotonia, atassia, ritardo dello sviluppo, che varia da lieve a moderato, bassa statura, lussazione dell'anca e anomalie dell'eruzione dei denti. È stata descritta in 4 pazienti. Segni clinici meno comuni erano la microcefalia, lo strabismo, il nistagmo, l'atrofia ottica e la disartria. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sclerosi epatoportale

ORPHA64743

La sclerosi epatoportale (SEP) è una malattia rara caratterizzata dalla sclerosi delle vene portali intraepatiche, ipertensione portale non cirrotica, splenomegalia asintomatica e sanguinamento varicoso ricorrente. La prevalenza non è nota. La malattia è presente in tutti i Paesi, con elevato numero di casi in Asia. L'esordio può verificarsi a tutte le età e sono colpiti entrambi i sessi. La SEP si manifesta tipicamente con splenomegalia conclamata associata a pancitopenia, ipertensione portale e lievi alterazioni dei test di funzionalità epatica. I pazienti di solito vivono in buone condizioni, ma possono andare incontro alla rottura delle varici esofagee e gastriche. Molto spesso la malattia viene individuata casualmente durante la valutazione di un ipersplenismo o di una splenomegalia. Sono comuni le asciti, l'encefalopatia epatica e l'ittero. I principali segni istopatologici sono la fibrosi periportale, l'occlusione delle vene portali piccole, la sclerosi del sistema venoso portale e la proliferazione dei canali vascolari piccoli dentro/intorno i tratti portali. La malattia ha un'evoluzione lenta. È elevato il rischio di trombosi delle vene portali extraepatiche. L'eziologia della SEP non è chiara. Possono causare la malattia l'esposizione a sostanze tossiche (arsenico o cloruro di vinile) o a farmaci (vitamina A, 6-mercaptapurina), le malattie del tessuto connettivo e le malattie autoimmuni, le infezioni sistemiche o intraddominali e i difetti della coagulazione. È stata suggerita un'origine genetica. La SEP di solito viene suggerita come diagnosi di esclusione. È importante, ma difficile, la diagnosi differenziale con la cirrosi epatica. La diagnosi definitiva si pone su un campione significativo di fegato, ma anche in questo caso è critica l'esperienza e la competenza di chi effettua la biopsia. I sanguinamenti varicosi costituiscono la causa principale di morbidità e mortalità. Il trattamento di un sanguinamento attivo e la sua profilassi seguono le stesse regole disegnate per i pazienti affetti da cirrosi. In caso di splenectomia, deve essere considerato l'alto rischio di trombosi del sistema venoso portale. Attualmente la prognosi complessiva è buona (80% dei pazienti sopravvive 10 anni dopo la diagnosi). I pazienti di sesso maschile e quelli che presentano un esordio della malattia prima dei 40 anni hanno una prognosi meno buona. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sclerosi laterale amiotrofica

ORPHA803

MIM: 105400

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa caratterizzata da paralisi muscolare progressiva che riflette la degenerazione dei neuroni motori nella corteccia motoria primaria, nei tratti corticospinali, nel tronco cerebrale e nel midollo spinale. L'incidenza (in media circa 1/50.000 casi/anno) e la prevalenza (in media circa 1/20.000) sono relativamente uniformi nei diversi Paesi occidentali, sebbene siano stati descritti alcuni focolai con una frequenza più elevata nel Pacifico occidentale. L'età media di esordio della SLA sporadica è attorno ai 60 anni. Complessivamente, è stata riscontrata una leggera prevalenza nel sesso maschile (rapporto maschi/femmine 1,5:1). Circa due terzi dei pazienti con SLA tipica presentano la forma spinale della malattia (che esordisce a partire dagli arti) e i sintomi associati alla debolezza e all'atrofia muscolare focale, che esordiscono distalmente o prossimalmente sugli

arti superiori e inferiori. La spasticità progredisce gradualmente provocando indebolimento e atrofia degli arti, con effetti sulle capacità manuali e sull'andatura. I pazienti affetti da SLA a esordio bulbare presentano di solito disartria e disfagia per i cibi solidi o le sostanze liquide. I sintomi a carico degli arti si sviluppano quasi simultaneamente a quelli bulbari e, nella maggior parte dei casi, compaiono entro il primo-secondo anno. La paralisi è progressiva e causa il decesso per insufficienza respiratoria in media dopo 2-3 anni, nei casi a esordio bulbare, e dopo 3-5 anni nei casi di SLA a esordio a partire dagli arti. La maggior parte dei casi di SLA è sporadica, ma il 5-10% è familiare e, tra essi, il 20% è dovuto a una mutazione del gene SOD1 (21q22.11) e circa il 2-5% alle mutazioni del gene TARDBP (1p36.22), che codifica per TDP-43 (TAR DNA-binding protein 43). Il 2% dei casi apparentemente sporadici è dovuto alle mutazioni di SOD1 e, nei casi sporadici, sono state anche identificate mutazioni in TARDBP. La diagnosi si basa sul quadro clinico, sulle indagini, sull'elettromiografia, e sull'esclusione attraverso esami adeguati delle malattie che mimano la SLA, ad esempio la neuropatia motoria multifocale, la malattia di Kennedy (si veda questo termine) e la mielopatia spondilosa cervicale. Le caratteristiche anatomopatologiche comprendono la perdita dei neuroni motori associata a inclusioni intraneuronali immunoreattive all'ubiquitina nei neuroni motori superiori e a inclusioni immunoreattive a TDP-43 nei neuroni motori inferiori in fase di degenerazione. Sono suggestivi della SLA i segni del danno ai neuroni motori superiori e inferiori, che non vengono spiegati con i processi caratteristici delle altre malattie. La presa in carico della SLA è sintomatica, palliativa e multidisciplinare. La ventilazione non invasiva prolunga le attese di vita e ne migliora la qualità. Il riluzolo è l'unico farmaco efficace nell'allungare la vita dei pazienti. *Autori: Dott. L. C. Wijesekera e Dott. P. N. Leigh (febbraio 2009)". Tratto da Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet J Rare Dis. 2009; 4:3.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sclerosi laterale amiotrofica (gene SOD1)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi molecolare della sclerosi laterale amiotrofica

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare della sclerosi laterale amiotrofica giovanile

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare della sclerosi laterale amiotrofica (geni SOD1, ANG, DCTN, PGN, TDP-43)

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO

Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare della sclerosi laterale amiotrofica (gene SOD1)

Ospedale "R. Binaghi", CAGLIARI

Pr. CARCASSI Carlo, Dr. ORRÙ Sandro

Diagnosi molecolare della sclerosi laterale amiotrofica

Università degli Studi di Pisa, PISA

Pr. SICILIANO Gabriele

Diagnosi molecolare della sclerosi laterale amiotrofica

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della sclerosi laterale amiotrofica (gene SOD1)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della sclerosi laterale amiotrofica

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare della sclerosi laterale amiotrofica

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sclerosi laterale amiotrofica (geni SOD1, TDP-43, TARDBP, FGI4)

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, GENOVA

Pr. MANDICH Paola, Dr. ORIGONE Paola

Diagnosi molecolare della sclerosi laterale amiotrofica (geni SOD1, ALS2, SETX, FUS, VAPB, ANG, TDP-43, FIG4)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. GELLERA Cinzia, Dr. TARONI Franco

Diagnosi molecolare della sclerosi laterale amiotrofica (geni SOD1, FUS, TARDBP)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA

Dr. CEREDA Cristina

Diagnosi molecolare della sclerosi laterale amiotrofica

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi molecolare della sclerosi laterale amiotrofica (geni SOD1 e SETX)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

AssiSLA ONLUS in memoria di Raffaella Alberici

Vivi la Vita - ONLUS

Associazione "Aldo Perini" - Organizzazione di Volontariato

per la Sclerosi Laterale Amiotrofica - ONLUS

AISLA - Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica

Sclerosi laterale primitiva

ORPHA35689

MIM: 606353

Laboratori

Diagnosi molecolare della sclerosi laterale primitiva giovanile

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Sclerosi multipla

ORPHA802

MIM: 126200

La sclerosi multipla (SM) è una malattia demielinizzante autoimmune e infiammatoria del sistema nervoso centrale, che colpisce da 0,25 a 6 individui ogni 1.000. È spesso caratterizzata da ricadute dei sintomi neurologici, seguite da remissioni (SM ricorrente/remittente). In circa un terzo dei pazienti, la malattia è progressiva (SM progressiva secondaria). In un limitato numero di pazienti, l'alterazione neurologica progressiva, senza remissione, si manifesta subito dopo l'insorgenza della malattia (SM progressiva primitiva). I fattori genetici e ambientali rivestono un ruolo importante nella suscettibilità alla malattia, tuttavia, la SM non è una malattia genetica ereditaria. La diagnosi si basa su criteri clinici e radiologici (RMN). In alcuni casi possono essere necessarie la puntura lombare e altre indagini non invasive. Le ricadute invalidanti sono trattate con dosi elevate di corticosteroidi endovenosi. Nella SM ricorrente/remittente, il trattamento con immunomodulatori, come l'interferone beta e il copolimero, da somministrare almeno una volta la settimana, riduce il rischio di recidive. Gli immunosoppressori possono anche essere utilizzati nelle forme aggressive della malattia, più frequentemente per via en-

dovenosa. La chinesiterapia è molto importante nella presa in carico dell'invalidità provocata dalla malattia. Possono essere utilizzati anche altri farmaci, a seconda della sintomatologia (tremore, spasticità). Il meccanismo patologico della SM è un attacco autoimmune della guaina mielinica, mediata dalla immunità cellulare o umorale; dati recenti suggeriscono che la SM sia anche una malattia degenerativa che coinvolge gli assoni e gli oligodendrociti. *Autori: Dott. D. Chabas, Dott. B. Fontaine e Prof. O. Lyon-Caen (luglio 2004)*.

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale
 UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
 ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili
 ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Sclerosi multipla - ittiosi - deficit del fattore VIII

ORPHA3151

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra sclerosi multipla, ittiosi lamellare e anomalie ematologiche (beta talassemia minor e deficit del fattore VIII). È stata descritta in 2 sorelle; la madre e le altre 2 sorelle minori presentavano solo talassemia minor. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Associazioni

ASCE - Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Sclerosi tuberosa

ORPHA805

MIM: 191100

La sclerosi tuberosa è una malattia ereditaria autosomica dominante con un'incidenza di 1/10.000 nati. La prevalenza nella popolazione generale europea è stata stimata in 8,8/100.000. Sono stati identificati due loci principali: uno in 9q34 (TSC1), l'altro in 16p13 (TSC2). Entrambi i geni sono oncosoppressori. Il gene TSC2 codifica per la tuberina. Oltre la metà dei casi è sporadica (mutazioni spontanee). La penetranza raggiunge il 95% e l'espressività varia ampiamente anche all'interno di una stessa famiglia. In età adulta il 95% dei pazienti presenta lesioni molto evocative: angiofibromi facciali, tumori di Koenen, placche fibrose sulla fronte e sul cuoio capelluto, angiomiolipomi renali, noduli subependimali o tubercoli corticali multipli, amartoma retinico. I sintomi possono essere molto sfumati durante l'infanzia. L'epilessia, spesso generalizzata, è comune (60% dei casi) e difficile da controllare. Il ritardo mentale è presente in oltre il 50% dei casi. L'accuratezza della diagnosi è essenziale per riconoscere e trattare le lesioni sintomatiche (lesioni neurologiche, renali, cardiache e, a volte, polmonari), che costituiscono le principali cause di morte nei pazienti. Le lesioni cutanee che causano problemi di tipo estetico o dolore (angiofibromi facciali o tumori di Koenen) possono essere rimosse con interventi chirurgici o con il trattamento laser. La consulenza genetica è difficile data la grande variabilità fenotipica. *Autore: Dott. P. Wolkenstein (ottobre 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sclerosi tuberosa (geni TSC1 e TSC2)

Azienda Ospedaliera "San Paolo" - Università degli Studi di Milano, MILANO

Dr. ALFANO Rosa Maria, Pr. BOSARI Silvano, Pr. COGGI Guido

Diagnosi molecolare della sclerosi tuberosa

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi citogenetica molecolare della sclerosi tuberosa A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi molecolare della sclerosi tuberosa (geni TSC1, TSC2)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. GROSSO Enrico, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare della sclerosi tuberosa (geni TSC1 e TSC2)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsatelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA

Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Associazioni

AST - Associazione Sclerosi Tuberosa - ONLUS
 UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
 AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia Libera Associazione "SOS Linfedema"
 ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sclerosi tuberosa complessa

Vedere: Sclerosi tuberosa

Sebocistomatosi

ORPHA841

MIM: 184500

La sebocistomatosi è caratterizzata da cisti cutanee asintomatiche multiple (da 100 a 2.000), che di solito si formano nella regione dello sterno, nella parte alta della schiena, nelle ascelle e nelle zone prossimali delle estremità. Sono stati descritti almeno 30 casi in famiglie geneticamente non collegate tra loro (su 3-5 generazioni) e numerosi casi sporadici. Si manifesta caratteristicamente nei primi 10-20 anni di vita e colpisce entrambi i sessi, anche se alcuni studi hanno documentato una prevalenza più elevata nei maschi. La malattia è causata da mutazioni del gene della cheratina 17 (KRT17, 17q12-q21). Si suppone che la trasmissione sia autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

SEMD, tipo 2

Vedere: Displasia spondiloepimetafisaria, tipo Missouri

SEMD, tipo Irapa

Vedere: Displasia spondiloepimetafisaria, tipo Irapa

SEMD, tipo MATN3

Vedere: Displasia spondiloepimetafisaria, tipo matrilin-3

SEMD, tipo matrilina-3

Vedere: Displasia spondiloepimetafisaria, tipo matrilin-3

SEMD, tipo Missouri

Vedere: Displasia spondiloepimetafisaria, tipo Missouri

SEMD, tipo Shohat

Vedere: Displasia spondiloepimetafisaria, tipo Shohat

Sequenza dell'acinesia fetale

ORPHA994

MIM: 208150

La sequenza dell'acinesia fetale (o sindrome di Pena-Shokeir tipo 1) comprende contratture multiple delle articolazioni, anomalie facciali e ipoplasia polmonare. Independentemente dalla causa, questa sequenza origina dalla diminuzione dell'attività fetale. I disturbi della deglutizione causano polidramnios, mentre la mancanza dei movimenti del diaframma e dei muscoli intercostali determina ipoplasia polmonare. Il cordone ombelicale corto e le contratture articolari multiple sono secondarie alla mancanza dei normali movimenti fetali. La deviazione ulnare delle mani, i piedi torti, la camptodattilia, la riduzione delle creste cutanee e l'assenza delle pieghe di flessione sul palmo costituiscono altre caratteristiche della sequenza da acinesia. Il viso è inespressivo, con ipertelorismo, telecantho, orecchie a disegno semplice, piccole e retrorotote; la bocca è piccola con micrognazia e palato ogivale. Possono occasionalmente associarsi palatoschisi e difetti cardiaci. Molti di questi bambini nascono prematuri e anche quando nascono a termine, presentano ritardo di crescita, collo corto e criptorchidismo. Quando sopravvivono, possono sviluppare la sindrome da intestino corto associato a malassorbimento. Sono evidenti le analogie tra la sindrome di Pena-Shokeir tipo 1 e la sindrome da trisomia 18: entrambe possono mostrare anchilosi multiple, camptodattilia, e piedi torti. Il cariotipo consente di effettuare la diagnosi differenziale. Si tratta di una sindrome rara; sono stati descritti circa 100 casi. Il 30% circa nasce morto e la maggior parte dei pazienti nati vivi muore per le complicazioni causate dall'ipoplasia polmonare. La sindrome di Pena-Shokeir non è un'unità nosologicamente distinta, ma ha una eziologia eterogenea. L'eredità autosomica recessiva (con consanguineità tra i genitori e/o ricorrenza nei fratelli) è presente in circa la metà dei casi. In alcuni casi è stata diagnosticata nella madre miastenia grave e gli esperimenti sugli animali hanno dimostrato che la somministrazione di curaro alla madre comporta acinesia fetale. Quando possibile, dovrebbero essere indagate su biopsia tutte le possibili cause di immobilità fetale (miogena, neurogena, isochimica, anossica). L'eterogeneità rende difficile una consulenza accurata del rischio di ricorrenza. Un rischio di ricorrenza compreso tra 0,01 e 25% sembra il più appropriato nei casi sporadici. La diagnosi prenatale, dopo la nascita di un caso indice, si basa sull'ecografia, che evidenzia, nel caso di un feto affetto, polidramnios, anchilosi, edema del cuoio capelluto e ridotta motilità della gabbia toracica con ipoplasia polmonare. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (luglio 2005)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sequenza di DiGeorge

Vedere: Monosomia 22q11

Sequenza di Klippel-Feil

Vedere: Sindrome isolata di Klippel-Feil

Sequenza di Pierre Robin - anomalia faciodigitale

Vedere: Sindrome di Pierre Robin - anomalia faciodigitale

Sequenza di Pierre Robin - cardiopatia congenita - piedi torti

Vedere: Sindrome di Pierre Robin - cardiopatia congenita - piedi torti

Sequenza di Pierre Robin - condrodiplosia fetale

Vedere: Sindrome di Weissenbacher-Zweymuller

Sequenza di Pierre Robin - iperfalangia - clinodattilia

Vedere: Sindrome di Catel-Manzke

Sequenza di Potter - schisi - cardiopatia

Vedere: Sindrome di Thomas

Sequenza di Rokitsky

Vedere: Sindrome di Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

Sequenza isolata di Pierre Robin

Vedere: Sindrome isolata di Pierre Robin

Sequenza malformativa del setto uretrale

Vedere: Sindrome PELVIS

Sferocitosi ereditaria

ORPHA822

MIM: 182870

La sferocitosi ereditaria è un'anemia emolitica, secondaria ad anomalie delle proteine della membrana cellulare degli eritrociti. La prevalenza è circa 1/15.000 nella popolazione bianca del nord Europa. La sintomatologia clinica è spesso più grave nel primo anno di vita. Circa il 65% dei pazienti viene diagnosticato durante il periodo neonatale. L'ittero è il primo segno clinico osservato nei neonati e si associa a grave anemia nei primi giorni di vita. La splenomegalia è una caratteristica comune. L'età d'esordio e la gravità sono estremamente variabili. La maggior parte dei pazienti (60-70%) presenta una modesta anemia, che è dovuta alla incapacità di compensare in maniera completa l'iperemolisi. In assenza di ittero, splenomegalia e complicazioni, la malattia non viene diagnosticata. Nella maggior parte dei casi, la trasmissione è autosomica dominante. Nel 25-35% dei casi non sono presenti anomalie ematologiche nei genitori. In questi soggetti la malattia è causata da mutazioni de novo o dalla trasmissione autosomica recessiva di una mutazione nel gene dell'alfaspectrina (in casi di trasmissione recessiva, è spesso stato osservato un particolare allele mutato nel gene dell'alfaspectrina). L'identificazione di deficit parziali delle proteine di membrana ha permesso di classificare a livello biochimico la sferocitosi ereditaria e di selezionare parecchi geni candidati: alfa-spectrina (SPTA1), beta-spectrina (SPTB), anchirina (ANK1), band 3 (EPB3). Sono state identificate numerose mutazioni in questi geni, che causano la perdita di alcune proteine di membrana dei globuli rossi. Questi deficit determinano una riduzione della superficie di membrana (che si estrinseca con la formazione di sferociti), che peggiora nel passaggio attraverso i seni venosi della milza e si accompagna a disidratazione cellulare. La diagnosi di sferocitosi ereditaria resta problematica e dipende da diversi elementi di supporto: presenza di sferociti sullo striscio ematico, aumento dell'autoemolisi dopo incubazione, aumento della fragilità osmotica e sequestro preferenziale degli eritrociti nella milza. Al momento, il metodo più affidabile per la diagnosi è lo studio del mantenimento della superficie di membrana, in funzione dell'osmolarità del mezzo mediante ektacitometria. Nei neonati, il trattamento della sferocitosi ereditaria consiste nella gestione dell'ittero (fototerapia e addirittura trasfusioni di sangue), al fine di prevenire l'encefalopatia iperbilirubin-

mica, in analogia con il tipo di gestione utilizzato per tutte le altre forme di anemia emolitica. La persistenza di una grave anemia raccomanda trasfusioni di emazie. Nel primo anno di vita, la terapia con eritropoietina può limitare il numero delle trasfusioni. La sferocitosi ereditaria è l'unica anemia emolitica congenita a beneficiare realmente della splenectomia. La splenectomia è indicata a partire dai 7-8 anni di vita. L'approccio, recentemente proposto, della splenectomia subtotale consente di preservare la funzione immunologica della milza. *Autore: Dott. D. Dhermy (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare della sferocitosi ereditaria

CEINGE - Centro di Ricerca per l'Ingegneria Genetica, NAPOLI

Pr. IOLASCON Achille

Diagnosi molecolare della sferocitosi (gene ANK1)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolare della sferocitosi ereditaria tipo 4 (gene SLC4A1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Sferofachia - brachimorfia

Vedere: Sindrome di Weill-Marchesani

SGBS

Vedere: Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel

Sialidosi normomorfa

Vedere: Sialidosi, tipo 1

Sialidosi, tipo 1

ORPHA812

MIM: 256550

La sialidosi è una malattia da accumulo lisosomiale, che fa parte del gruppo delle oligosaccaridosi o glicoproteinosi. Sono stati identificati due tipi di sialidosi, 1 e 2. La sialidosi tipo 1 è definita anche normomorfa o sindrome "macchia rosso ciliegia-mioclono". L'incidenza di tutti i tipi di sialidosi è stimata in 1/4.200.000 nati vivi. La malattia esordisce tra gli 8 e i 25 anni, con difficoltà nel camminare e/o perdita della acuità visiva. Quasi tutti i pazienti presentano una macchia rosso ciliegia sulla retina. Possono essere presenti mioclonie generalizzate, in alcuni casi associate a crisi epilettiche. La visione dei colori si abbassa progressivamente, in concomitanza con la comparsa di cecità notturna, opacità corneali e, in alcuni casi, nistagmo. A differenza della sialidosi tipo 2, i pazienti non presentano dismorfismi facciali, displasia ossea, né ritardo psicomotorio. La sialidosi è dovuta al deficit di alfa-D-neuraminidasi (o sialidasi 1), che provoca un deposito di sialio-oligosaccaridi nei tessuti. La trasmissione è autosomica recessiva. Il gene-malattia, NEU1 (localizzato sul cromosoma 6p21), è stato clonato e ne sono state identificate le mutazioni. La diagnosi può essere suggerita dall'esame dell'escrezione urinaria di sialio-oligosaccaridi, ma, dato che i livelli possono essere molto bassi, essa deve essere confermata attraverso l'identificazione del deficit di neuraminidasi nei leucociti o, preferibilmente, nei fibroblasti in coltura. La più importante diagnosi differenziale si pone con la galattosialidosi (si veda questo termine), che è caratterizzata da deficit di neuraminidasi e beta-galattosidasi. Nelle famiglie a rischio, l'identificazione dei soggetti eterozigoti tra i consanguinei è

molto attendibile se le due mutazioni sono note nel caso indice. La diagnosi prenatale può essere effettuata attraverso la misurazione dell'attività enzimatica o l'analisi molecolare, nei casi in cui le mutazioni siano note. Data l'indisponibilità di terapie specifiche, la presa in carico deve essere multidisciplinare, in modo da ottenere un trattamento sintomatico adeguato, essenziale per il miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti. Le crisi miocloniche per lo più rispondono solo parzialmente al trattamento. Le attese di vita non sono significativamente modificate. *Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della sialidosi tipo 1 e 2

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica della sialidosi tipo 1 e 2

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare della sialidosi (gene NEU1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della sialidosi tipo 1 e 2

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Diagnosi biochimica della sialidosi

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi biochimica della sialidosi tipo 1

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sialidosi, tipo 2

ORPHA87876

MIM: 256150

La sialidosi è una malattia da accumulo lisosomiale, che fa parte del gruppo delle oligosaccaridosi o glicoproteinosi. Sono stati identificati due tipi, il tipo 2 (noto anche come la forma dismorfica infantile di sialidosi), e il tipo 1 (una forma a esordio più tardivo senza segni dismorfici significativi). L'incidenza di tutti i tipi di sialidosi è stimata in 1/4.200.000 nati vivi. Sono state descritte due forme di sialidosi di tipo 2: una forma congenita o a esordio prenatale e una forma infantile. La forma congenita può presentarsi in utero con idrope e ascite fetale. La forma neonatale è caratterizzata da edema, epatosplenomegalia, ascite e altri segni clinici, simili a quelli osservati nella malattia di Hürler (mucopolisaccaridosi tipo 1; si veda questo termine), che hanno una gravità progressiva: dismorfismi facciali, disostosi multipla, torace corto con sterno prominente, cifosi, ernia ombelicale e inguinale. I bambini

che sopravvivono mostrano bassa statura (rallentamento della crescita verso i 18 mesi di vita), problemi di udito, macchia rosso ciliegia sulla retina (segno costante dopo i 3 anni), opacità corneali, crisi miocloniche e ritardo dello sviluppo (problemi di linguaggio e nella deambulazione), seguiti da una regressione psicomotoria. È presente in alcuni pazienti anche una malattia renale (nefrosialidosi). Sono state descritte forme ad esordio giovanile maggiormente progressive e con segni dismorfici meno marcati, angiocheratodermi e macchia rosso ciliegia sul fondo dell'occhio, che sembrano essere forme di galattosialidosi. Durante l'adolescenza possono insorgere difetti cerebellari, che si associano a una sindrome piramidale o a una neuropatia periferica. La sialidosi tipo 2 è dovuta alle mutazioni del gene NEU1 (localizzato sul cromosoma 6p21), che determina un difetto di N-acetil-alfa-neuraminidasi (sialidasi 1) ed è responsabile del deposito di sialiloligosaccaridi. La malattia viene trasmessa come carattere autosomico recessivo. La diagnosi si basa sull'analisi dell'escrezione urinaria di sialiloligosaccaridi e può essere confermata attraverso il riscontro di un deficit di neuraminidasi (in presenza di un'attività normale di beta-galattosidasi) nei leucociti o, preferibilmente, nei fibroblasti in coltura. La diagnosi differenziale si pone in particolare con la galattosialidosi (caratterizzata da deficit di galattosidasi e neuraminidasi), la mucopolisaccaridosi tipo 1 e la mucopolisaccaridosi tipo 2 (si vedano questi termini). Nelle famiglie a rischio, l'identificazione di consanguinei eterozigoti è molto attendibile se le due mutazioni sono note. È importante la correttezza della diagnosi nella forma a esordio in utero per prevenire le morti in utero e le interruzioni tardive nelle successive gravidanze. Al momento non sono disponibili terapie efficaci; per questo, la diagnosi prenatale (attraverso il dosaggio dell'attività enzimatica o l'analisi molecolare, se le mutazioni sono note) dovrebbe essere proposta ai genitori che hanno già avuto un figlio affetto. La presa in carico dovrebbe essere multidisciplinare, in modo da ottenere un trattamento sintomatico adeguato, essenziale per il miglioramento della qualità della vita dei pazienti. Le crisi miocloniche spesso rispondono limitatamente alla terapia. In alcuni casi è stato tentato il trapianto allogenico di midollo osseo, che però non evita l'evoluzione della malattia verso l'insufficienza renale e il peggioramento dei sintomi scheletrici. La forma congenita provoca la morte in utero o nei primi due anni di vita. Nelle altre forme, le aspettative di vita non superano di solito i due anni. *Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (febbraio 2007)*. Vedere: Oligosaccaridosi

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sighellosi

ORPHA810

La sighellosi è un'infezione batterica che causa dissenteria, dovuta alla *Shigella*, un piccolo batterio ubiquitario Gram-negativo che appartiene alla famiglia degli Enterobatteri. Esistono quattro specie: *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* e *Shigella sonnei*, tutte responsabili della dissenteria bacillare e quasi esclusivamente limitate agli ospiti umani. I casi di sighellosi presenti nell'Europa occidentale sono importati o limitati a piccole epidemie familiari a volte di

origine alimentare. Sono per lo più dovuti alla *Shigella sonnei*. Dal punto di vista clinico, la sindrome dissenterica si manifesta dopo un periodo di incubazione di 2-3 giorni, con 10 fino a 30 scariche al giorno caratterizzate da feci acquose, sanguinolente e albuminose, febbre elevata (40 °C) e dolori addominali. L'endoscopia della mucosa intestinale mostra ulcerazioni multiple. La virulenza della *Shigella* è legata alla sua capacità di invadere l'epitelio intestinale, passando tra le cellule epiteliali contigue, dove provoca la distruzione della mucosa intestinale. Il trattamento si basa sulla somministrazione di antibiotici, chinoloni e cotrimoxazolo e sulla reidratazione, che sono in grado di alleviare i sintomi. È essenziale che i soggetti affetti siano posti in stretta quarantena per limitare l'epidemia. Si tratta di una malattia a dichiarazione internazionale obbligatoria. *Autore: Dott. E. Aslangul (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindattilia del IV e V dito

Vedere: Sindattilia, tipo 3

Sindattilia - displasia ectodermica - labiopalatoschisi

Vedere: Sindrome di Zlotogora-Ogur

Sindattilia - polidattilia preassiale - deformazione dello sterno

Vedere: Sindrome acropettorale

Sindattilia postassiale con sinostosi metacarpale

Vedere: Sindattilia, tipo 5

Sindattilia - telecanto - malformazioni anogenitali e renali

ORPHA140952

MIM: 300707

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra sindattilia delle dita dei piedi, dismorfismi facciali che comprendono il telecanto (distanza anomala tra gli occhi) e la punta del naso larga, le malformazioni urogenitali e l'atresia anale. Finora sono stati descritti 6 casi. La sindrome è dovuta alle mutazioni del gene FAM58A (localizzato sul cromosoma X) che codifica per una proteina con funzione non nota. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindattilia, tipo 1

ORPHA93402

MIM: 185900

La sindattilia tipo 1 (SD1), in passato nota anche come zigo-dattilia, è una malformazione distale degli arti, caratterizzata dalla presenza di una plicatura completa o parziale tra il III e il IV dito della mano e/o tra il II e il III dito del piede. L'incidenza tra i neonati è stimata in 2-3/10.000. Occasionalmente possono essere interessate altre dita. Il fenotipo varia significativamente tra le diverse famiglie e all'interno della stessa famiglia; a volte sono colpite solo le mani e a volte solo i piedi. La plicatura tra le dita può associarsi alla fusione ossea delle falangi distali. La SD1 è stata mappata sul cromosoma 2q34-q36. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Vedere: Sindattilia

Associazioni

RAGGIUNGERE – Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti – ONLUS

Sindattilia tipo 1 - microcefalia - ritardo mentale

Vedere: Sindrome di Filippi

Sindattilia, tipo 2

ORPHA93403

MIM: 186000

La sindattilia tipo 2 o sinpolidattilia (SPD) è una malformazione congenita rara distale degli arti, caratterizzata dall'associazione tra sindattilia e polidattilia. La prevalenza non è nota. Nella maggior parte dei casi, la SPD interessa bilateralmente il III e il IV dito della mano e il IV e il V dito del piede. Altri segni sono la clinodattilia del V dito della mano, la camptodattilia e/o la brachidattilia. La SPD è trasmessa come carattere autosomico dominante e sono stati identificati tre loci: SPD1 (gene HOXD13, locus 2q31), SPD2 (gene FBLN1; 22q13.31) e SPD3 (14q11.2-q12). *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindattilia tipo 2 (gene HOXD13)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sindattilia tipo 2 (gene HOXD13)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindattilia, tipo 3

ORPHA93404

MIM: 186100

La sindattilia tipo 3 (SD3) è una malformazione congenita rara distale degli arti, caratterizzata da sindattilia completa e bilaterale tra il IV e V dito della mano. La prevalenza non è nota. Nella maggior parte dei casi, si tratta di una sindattilia dei tessuti molli, anche se occasionalmente le falangi distali sono fuse. I piedi non sono coinvolti. Il locus della SD3 è localizzato sul cromosoma 6q21-q23. È dovuta alle mutazioni del gene GJA1. La SD3 è trasmessa come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindattilia, tipo 4

ORPHA93405

MIM: 186200

La sindattilia tipo 4 (SD4) è una malformazione congenita rara distale degli arti, caratterizzata da sindattilia bilaterale completa (che interessa tutte le dita da I a V). Finora sono stati descritti solo 4 casi. È stata osservata la frequente associazione con la polidattilia (con 6 metacarpi e 6 dita). I piedi sono colpiti occasionalmente. La SD4 è stata mappata sul cromosoma 7q36. È trasmessa come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindattilia, tipo 5

ORPHA93406

MIM: 186300

La sindattilia tipo 5 (SD5) è una malformazione congenita molto rara, caratterizzata da una sindattilia postassiale che si associa alla fusione metacarpale e metatarsale delle dita IV e V. Finora sono stati descritti meno di 10 casi. Può essere presente una sindattilia dei tessuti molli (che interessa il III e IV dito della mano e il II e III dito del piede). Il locus di SD5 è stato mappato sul cromosoma 2q31-q32. È trasmessa come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindattilia, tipo 7

Vedere: Sindattilia, tipo Cenani-Lenz

Sindattilia, tipo 9

Vedere: Sindattilia sinostotica mesoassiale con riduzione della falangi

Sindattilia, tipo Cenani-Lenz

ORPHA3258

MIM: 212780

La sindattilia tipo Cenani-Lenz (CLS) è una sindrome da malformazione congenita, caratterizzata da sindattilia completa e complessa delle mani, associata a malformazioni delle ossa degli avambracci, con sintomi analoghi agli arti inferiori. Sono stati descritti meno di 30 casi, ma non è stata stabilita l'incidenza della sindrome. La maggior parte dei casi appartiene a famiglie consanguinee. La CLS classica è caratterizzata dalla fusione totale quasi simmetrica delle dita e da sinostosi, che conferiscono alle mani un aspetto a manopola o a tazza. È stata descritta una variante associata a oligodattilia e a sindattilia parziale. La sindrome è caratterizzata da sinostosi carpale, metacarpale e digitale, disorganizzazione delle ossa carpi, riduzione del numero dei raggi digitali e sindattilia delle dita dei piedi. Sono inoltre presenti sinostosi radioulnare, brachimesomelia, dislocazione della testa del radio e sinostosi dei metatarsi. La sindrome interessa sia le estremità superiori che quelle inferiori ma, di solito, quelle inferiori sono colpite in forma meno grave. Sono stati osservati occasionalmente difetti correlati (ptosi, nistagmo, palato ogivale, ipoplasia renale e anomalie vertebrali). In alcuni lavori la CLS è stata associata ad altre forme più comuni di sindattilia. In casi sporadici sono stati osservati alcuni lievi dismorfismi facciali (fronte alta, larga e prominente, filtro prominente e corto, ipoplasia mascellare). La malattia è trasmessa come carattere autosomico recessivo. È stato ipotizzato un possibile mosaicismo gonadico per una mutazione autosomica dominante. Si raccomanda il trattamento chirurgico con la ricostruzione delle dita, nonostante che i risultati funzionali successivi alla correzione della sindattilia possano essere non soddisfacenti. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindattilia, tipo Malik-Percin

Vedere: Sindattilia sinostotica mesoassiale con riduzione della falangi

Sindattillismo di Cenani-Lenz

Vedere: Sindattilia, tipo Cenani-Lenz

Sindrome 3C

ORPHA7

MIM: 220210

La sindrome 3C, descritta per la prima volta nel 1987 da Ritscher e Schinzel, è caratterizzata dall'associazione cardiopatie congenite, ipoplasia cerebellare e dismorfismi cranici. Le malformazioni cardiache comprendono i difetti dei cuscinetti endocardici, con uno spettro fenotipico che va dalle anomalie della valvola mitrale o tricuspide, al canale atrioventricolare completo e/o ai difetti troncoconali, che sono i più importanti fattori prognostici della sindrome. Le caratteristiche del cranio comprendono la macrocefalia relativa, le bozze frontali, l'occipite prominente, la fontanella anteriore ampia, l'ipertelorismo oculare, la radice nasale piatta, le rime palpebrali rivolte verso il basso, la palatoschisi e l'ugula bifida. Malformazioni multiple sono sporadicamente associate alla sindrome. La sindrome 3C è trasmessa come carattere autosomico recessivo. La base molecolare non è nota. La presa in carico comprende la derivazione dell'idrocefalo in un terzo dei pazienti. Questi pazienti necessitano di un'assistenza specifica per l'ipotonìa, il ritardo psicomotorio e lo sviluppo del linguaggio. La prognosi della sindrome 3C si correla con la gravità dei difetti cardiaci. *Autori: Dott. L. Favier e Dott. V. Cormier-Daire (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome 3M

ORPHA2616

MIM: 273750

La sindrome 3M associa un ritardo della crescita proporzionato pre- e postnatale, dismorfismi facciali caratteristici (noti come "facies infossata") e anomalie radiologiche. Si tratta di una malattia molto rara, finora descritta in meno di 50 pazienti. 3M sta per le iniziali dei tre autori che hanno descritto per primi la sindrome. I lineamenti facciali caratteristici, presenti già alla nascita, comprendono la macrocefalia relativa, la dolicocefalia, la fronte prominente, il viso triangolare, il mento appuntito, il naso rivolto verso l'alto, le labbra grosse, le spracciglia folte, il filtro allungato e l'ipoplasia della parte media del viso. Le anomalie radiologiche, che si osservano nella tarda infanzia, comprendono l'assottigliamento delle ossa lunghe e delle coste e l'accorciamento dei corpi vertebrali. Altre caratteristiche sono il collo corto, la prominente del trapezio, le spalle quadrate, il torace corto, il pectus excavatum o carenatum, l'iperlordosi, l'aumento della mobilità articolare, la brachidattilia del V dito e la disfunzione gonadica, con pubertà normale e fertilità ridotta o assente. L'intelligenza è normale. Il numero e la gravità dei sintomi e dei segni fisici possono variare da caso a caso. La sindrome 3M è trasmessa come carattere autosomico recessivo. È dovuta alle mutazioni del gene della cullina 7 (CUL7, 6p21.1). La diagnosi prenatale è possibile con l'ecografia. Il trattamento con l'ormone della crescita può essere proposto per aumentare la statura finale. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome 47,XXY

Vedere: Sindrome di Klinefelter

Sindrome 4H

Vedere: Ipomielinizzazione - ipogonadismo ipogonadotropo - ipodonzia

Sindrome ABCD

ORPHA918

MIM: 600501

La sindrome ABCD è l'acronimo per albinismo, ciocca nera, difetto di migrazione cellulare dei neurociti dell'intestino e sordità neurosensoriale (albinism, black lock, cell migration disorder of the neurocytes of the gut and sensorineural deafness). L'albinismo può essere completo (assenza della ciocca nera e della pigmentazione retinica). La malattia di Hirschsprung, cioè l'assenza totale delle innervazioni neuronali intestinali, è una malattia grave, che comprende l'assenza della innervazione del piccolo intestino, che porta alla morte pochi giorni dopo la nascita. La sindrome ABCD è una variante allelica grave della sindrome di Shah-Waardenburg. Sono state identificate mutazioni di stop nel gene EDNRB che codifica per il recettore B dell'endotelina. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: Dott. J. Albuissou (marzo 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome acalasia-addisonismo-alacrimia

Vedere: Sindrome della tripla A

Sindrome acrocallosa, tipo Schinzel

ORPHA36

MIM: 200990

La sindrome acrocallosa è una malattia rara genetica (34 casi pubblicati a livello mondiale). È caratterizzata da ritardo mentale, agenìa del corpo calloso e anomalie distali degli arti. Il ritardo mentale è variabile, ma di solito grave; l'agenìa del corpo calloso si associa a cisti aracnoidee in circa un terzo dei casi. Sono stati descritti macrocefalia con fronte e occipite prominenti e, frequentemente, ipertelorismo, tanto da suggerire una sovrapposizione con la sindrome cefalopolisindattilia di Greig. Le anomalie distali degli arti comprendono la polidattilia preassiale ai piedi (duplicazione degli alluci) e la polidattilia postassiale delle mani. I 34 casi noti dimostrano una significativa variabilità fenotipica. La triade ipertelorismo, polidattilia (soprattutto degli alluci) e ritardo mentale è evocatrice della diagnosi, che viene confermata con la risonanza magnetica, che documenta agenìa del corpo calloso e/o cisti aracnoidee. In singoli bambini sono stati descritti altri segni clinici. A livello del cranio, è stata osservata anencefalia, la presenza di un osso soprannumerario all'interno della fontanella anteriore, un difetto della calotta cranica o una malformazione di Dandy-Walker. Un paziente presentava macrosomia (peso alla nascita superiore al 90° percentile), sordità neurosensoriale e ernia diaframmatica. Le anomalie scheletriche comprendono la digitalizzazione dei pollici e le clavicole bipartite. Un ragazzo presentava ipospadia, criptorchidismo e ernia inguinale. La maggior parte dei casi è nata da matrimoni consanguinei, evidenziando una trasmissione autosomica recessiva. Oltre ai segni clinici caratteristici, un bambino aveva una duplicazione in tandem invertita de novo della regione 12p13.3-p11.2. Tuttavia questo paziente non ha permesso di localizzare la mutazione, che probabilmente interviene nello sviluppo precoce delle strutture della linea mediana durante l'embriogenesi. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (aprile 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome acrocallosa (gene GLI3)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Sindrome acro-cardio-facciale

Vedere: Palatoschisi - difetto cardiaco - anomalie dei genitali - ectrodattilia

Sindrome acro-dermo- ungueale-lacrimale-dentale

Vedere: Sindrome ADULT

Sindrome acropettorale

ORPHA85203

MIM: 605967

La sindrome acropettorale è caratterizzata dalla associazione tra anomalie articolari distali (sindattilia di tutte le dita delle mani e dei piedi, polidattilia preassiale dei piedi e/o delle mani) e malformazioni della parte superiore dello sterno. È stata descritta in 22 pazienti appartenenti a 6 generazioni di una famiglia turca. È trasmessa come carattere autosomico dominante e il gene causativo è localizzato in 7q36. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome acrorenale

ORPHA971

MIM: 102520

La sindrome acrorenale è rara ed è descritta in circa 20 pazienti. Ciononostante, l'associazione preferenziale tra i difetti degli arti e le anomalie renali è ben nota e si manifesta in circa 1/20.000 neonati. In base all'analisi di ampie casistiche, oltre il 90% dei pazienti con difetti degli arti e anomalie delle vie urinarie presenta anche altre malformazioni. Rispetto all'associazione tra le anomalie degli arti distali e le malformazioni renali, la sindrome acrorenale viene definita in maniera più precisa: le anomalie degli arti di solito sono bilaterali e consistono in schisi delle mani o dei piedi, ectrodattilie o, più raramente, difetti longitudinali (che coinvolgono il radio o l'ulna, la tibia o la fibula); le anomalie renali consistono nell'agenesia, mono o bilaterale oppure nell'ipoplasia, più raramente nel rene policistico. Quasi sempre sono presenti anche altre malformazioni che possono coinvolgere la regione oromandibolare, la trachea e i polmoni, gli annessi cutanei, comprende le ghiandole sudoripare, le ghiandole mammarie, l'utero, i placodi nasali e gli occhi. Difetti associati meno comuni sono quelli diaframmatici e, in un caso, agenesia del corpo penieno. Un gene candidato per la sindrome acrorenale è la formina, che è stato mappato su 15q13-14, ma non è stato ancora studiato nelle famiglie affette. Ad oggi, tutti i pazienti sono nati morti o sono morti subito dopo la nascita per insufficienza renale. È stato riportato più di un paziente affetto tra figli di coppie consanguinee; questo ha suggerito una trasmissione autosomica recessiva. Alcune anomalie meno gravi riscontrate nei genitori di bambini affetti suggeriscono una minima espressione della sindrome negli eterozigoti. Le famiglie devono essere informate che si tratta di una condizione autosomica recessiva con un rischio di ricorrenza del 25% e l'ecografia prenatale dovrebbe essere mirata ai reni e alle porzioni distali degli arti. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (febbraio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome acro-reno-mandibolare

ORPHA958

MIM: 200980

La sindrome acro-reno-mandibolare è una malattia molto rara, descritta solo in 7 bambini. Si tratta di una combinazione di difetti poco comuni degli arti (schisi dei piedi e/o delle mani), anomalie renali (reni policistici, agenesia renale ecc.), ipoplasia mandibolare e anomalie uterine nelle femmine. Sono state descritte due famiglie consanguinee e famiglie non correlate con la ricorrenza della sindrome tra i fratelli, che hanno suggerito una trasmissione autosomica recessiva. L'eziologia non è nota. Anche se la gravità dei segni varia da caso a caso, la

prognosi è infausta, in quanto tutti i pazienti noti sono morti alla nascita. La diagnosi prenatale delle anomalie renali/articolari è possibile con l'ultrasonografia. *Autore: Dott. A. Delahaye (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome acro-reno-oculare

ORPHA959

MIM: 607323

La sindrome acro-reno-oculare è caratterizzata dall'associazione tra anomalie delle estremità, dei reni e degli occhi. È stata descritta in meno di 20 famiglie, con più soggetti affetti su diverse generazioni. Le anomalie delle estremità consistono in difetti del radio, che variano tra la lieve ipoplasia della falange distale del pollice, con limitazione nei movimenti delle articolazioni interfalangee, e la grave ipoplasia del pollice e la polidattilia preassiale (duplicazione del pollice), occasionalmente associate a sindattilia delle dita delle mani. Le anomalie renali variano tra la lieve malrotazione fino all'ectopia incrociata, con parziale fusione "a ferro di cavallo". Possono essere presenti altre anomalie delle vie urinarie, come il reflusso vescicoureterale e i diverticoli vescicali. Le anomalie oculari comprendono il coloboma del nervo ottico, la ptosi e/o l'anomalia di Duane (strabismo congenito con limitazione dei movimenti oculari orizzontali, retrazione del globo oculare e restringimento delle rime palpebrali nel movimento di adduzione). In alcuni pazienti è stata descritta ipoacusia neurosensoriale, che ha suggerito che la sindrome di Okihiro (anomalia di Duane associata a difetti del radio e sordità) e la sindrome acro-reno-oculare siano la stessa condizione. La sindrome acro-reno-oculare è una malattia a trasmissione autosomica dominante; in una delle famiglie descritte è stata osservata una mutazione nel gene SALL4 (gene identificato nei pazienti con anomalia di Duane). Questo paziente presentava, oltre all'anomalia di Duane, difetti degli arti e dei reni (segni clinici caratteristici della sindrome di Okihiro). *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome ACRP

Vedere: Sindrome acropettorale

Sindrome ADULT

ORPHA978

MIM: 103285

La sindrome ADULT (acro-dermato-ungual-lacrimale-tooth) è caratterizzata da ectrodattilia, eccesso di efelidi, onicodisplasia, ostruzione dei dotti lacrimali e ipodonzia e/o perdita precoce dei denti permanenti. È stata osservata espressione variabile. Sono stati descritti finora 14 casi. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome ADULT

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Pr. FERRERO Giovanni Battista, Pr. RAMENGLI Ugo

Diagnosi molecolare della sindrome ADULT (gene TP63)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica
RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome AEC

Vedere: Anchiloblefaron - anomalie ectodermiche - labiopalatoschisi

Sindrome amelo-cerebro-ipoïdrotica

ORPHA1946

MIM: 226750

La sindrome amelo-cerebro-ipoïdrotica o sindrome di Kohlschütter-Tönz è una malattia degenerativa caratterizzata da amelogenesi imperfetta, epilessia, regressione mentale e colorazione gialla dei denti da difetto dello smalto. Finora, sono stati descritti 19 casi. La spasticità e il ritardo dello sviluppo sono sintomi variabili. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome AMME

Vedere: Sindrome di Alport - ritardo mentale - ipoplasia mediofaciale - ellissocitosi

Sindrome angio-osteopertrofica

ORPHA2346

MIM: 149000

La sindrome angio-osteopertrofica (AOH) è una malattia congenita vascolare dell'osso (CVBS) caratterizzata dalla malformazione dei vasi di un arto, in particolare di tipo arterovenoso, che causa iperaccrescimento dell'arto affetto. La prevalenza non è nota, ma finora sono state descritti circa 1.000 casi. L'arto colpito può crescere in maniera eccessiva, rispetto a quello controlaterale e l'entità della discrepanza nella lunghezza tra gli arti (LLD) può essere lieve fino a raggiungere o superare i 10 centimetri. Gli effetti della crescita patologica possono essere evidenti solo a livello di un singolo osso (in particolare il femore o la tibia) o, in alcuni casi, possono interessare un intero arto. La LLD può evidenziarsi nella prima infanzia, durante l'infanzia o nell'adolescenza ed è chiaramente diagnosticabile confrontando le pliche dei glutei o le pieghe posteriori delle ginocchia. I segni collaterali sono il nevo cutaneo, la dilatazione delle vene superficiali, l'allargamento degli arti, l'ipertermia cutanea, la dermatite, le ulcere e le emorragie. Questi segni non sono sempre presenti. È accettato che le fistole arterovenose intorno o all'interno dell'osso costituiscono la causa principale dell'accrescimento dell'osso, e, di fatto, la vecchia teoria che ipotizzava che la stasi venosa causasse alterazioni della crescita dell'osso è stata ampiamente screditata. Le malformazioni arterovenose (MAV) possono interessare il metabolismo dell'osso e stimolare l'allungamento degli arti durante il periodo di crescita. Alla fine della crescita fisiologica dell'osso, non avvengono altri cambiamenti nella lunghezza delle ossa. Sono stati osservati casi di CVBS associati ad anomalie venose (ad esempio un'aplasia del sistema venoso profondo), ma anche in questi casi le indagini angiografiche dimostrano che le comunicazioni arterovenose producono uno stimolo sulla crescita dell'osso. Recentemente, sono state identificate varie molecole ad attività angiogenica e osteogenica, il cui ruolo, in rapporto alla CVBS deve ancora essere chiarito. Sebbene la sindrome AOH sia di solito sporadica, in poche famiglie è stata notata una trasmissione autosomica dominante. La diagnosi viene posta con gli esami clinici, con le indagini radiologiche standard (preferibilmente in posizione ortostatica per identificare la LLD e le alterazioni della struttura ossea) e con varie tecniche in grado di rilevare e di individuare il sito delle MAV: ecografia duplex, l'angiografia (anche se può non essere sufficiente per rilevare le fistole intraosseie), l'angioscintigrafia (scansione dell'intero circolo ematico), il test alle microsferi marcate, la puntura percutanea diretta sulle aree ossee anormali con iniezione di un mezzo di contrasto, e le scansioni

con angio-RMN, TAC e TAC 3D. La diagnosi differenziale si pone con le displasie delle vene, il linfedema e i tumori ossei. Nell'infanzia, durante il periodo della crescita, le MAV devono essere trattate; questo trattamento può portare alla correzione spontanea della LLD. Le MAV intraosseie devono essere trattate mediante puntura diretta e con l'occlusione, o, eventualmente, con l'embolizzazione mediante catetere; tuttavia questo intervento chirurgico dovrebbe essere evitato in quanto il rischio di emorragie è alto. Le fistole dei tessuti molli possono essere trattate con l'embolizzazione mediante catetere o con un intervento chirurgico di resezione dell'area fistolosa, isolato o associato a interventi endovascolari. Gli interventi ortopedici sono finalizzati a interrompere l'allungamento dell'osso durante la crescita o alla correzione della LLD negli adulti. Le staffe epifisarie sono spesso efficaci per interrompere la crescita. Se la malattia viene riconosciuta precocemente e trattata correttamente durante l'infanzia, i risultati possono essere buoni o eccellenti. Negli adulti, gli interventi ortopedici possono correggere la LLD. *Autore: Prof. R. Mattassi (ottobre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome aniridia - deficit cognitivo

ORPHA1068

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra il modesto deficit cognitivo, l'aniridia, la sublussazione del cristallino, l'ipoplasia del nervo ottico e la cataratta. È stata descritta in alcuni membri di una famiglia. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome anoftalmia plus

ORPHA1104

MIM: 600776

La sindrome anoftalmia plus è caratterizzata dall'associazione tra anoftalmia o estrema microftalmia e altre gravi malformazioni della faccia e del tubo neurale. Nel feto e nel figlio di genitori non affetti e non consanguinei, che avevano avuto un altro figlio sano, è stata osservata una sindrome da malformazioni multiple. Il feto di sesso femminile presentava, alla 17^a settimana di amenorrea, anoftalmia bilaterale, labiopalatoschisi bilaterale, macrotia, schisi facciale laterale bilaterale, difetto del tubo neurale con ampia schisi sacrale e utero unicornico. Il figlio affetto mostrava anoftalmia bilaterale e un'anomalia dell'orecchio sinistro con agenesia del lobo. È stato descritto un terzo caso in un'altra famiglia, che associava microftalmia grave bilaterale, glaucoma congenito bilaterale, schisi mediofaciale obliqua bilaterale, che esitava in un coloboma palpebrale, stenosi bilaterale delle coane, ugola bifida, encefalocele frontale e craniosinostosi. Probabilmente l'eredità è autosomica recessiva, anche se non si può escludere l'azione di fattori ambientali. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome ANOTHER

Vedere: Displasia ectodermica ipoïdrotica - ipotiroidismo - discinesia ciliare

Sindrome Antley-Bixler-simile - genitali ambigui - difetti della steroidogenesi

ORPHA63269

MIM: 201750

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra la sindrome di Antley-Bixler (si veda questo termine) e i geni-

tali ambigui con un'alterazione del metabolismo steroideo (deficit parziale combinato di 17-idrossilasi e 21-idrossilasi). La prevalenza non è nota, anche se finora sono stati descritti meno di 50 pazienti. I genitali ambigui sono caratterizzati da ipovirilizzazione nei maschi, che presentano pene piccolo e ritenzione testicolare, e ipervirilizzazione nelle femmine, che presentano atresia vaginale, fusione delle piccole labbra, ipoplasia delle grandi labbra e clitoridomegalia. È stata osservata anche la virilizzazione materna durante la gravidanza. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene della citocromo P450-ossidoreduttasi (POR; 7q11.2). Dato che i genitali ambigui non sono un segno obbligatorio nei pazienti con un deficit di citocromo P450-ossidoreduttasi e che nella steroidogenesi la malattia non viene riconosciuta in assenza del profilo degli steroidi urinari, alcuni di questi pazienti sono stati diagnosticati come affetti dalla sindrome di Antley-Bixler classica. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome APECED

Vedere: Poliendocrinopatia autoimmune, tipo 1

Sindrome ARC

Vedere: Artrogriposi - disfunzione renale - colestasi

Sindrome AREDYLD

ORPHA1133

MIM: 207780

L'acronimo AREDYLD significa anomalia acro-renale displasia ectodermica lipoatrofia e diabete (acral-renal-ectodermal-dysplasia-lipoatrophic-diabetes). Questa sindrome è stata descritta in 3 individui, di cui uno nato da genitori consanguinei. I pazienti presentavano lipoatrofia, diabete, ipotricosi generalizzata, displasia ectodermica, anomalie renali, dentali e altri sintomi. È trasmessa probabilmente come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome assonale sensitivo-motoria acuta di Guillain-Barré

Vedere: Neuropatia assonale sensitivo-motoria acuta

Sindrome ATRUS

Vedere: Sinostosi radio-ulna - trombocitopenia amegacariocitica

Sindrome auricolocondilare

ORPHA137888

MIM: 602483

La sindrome auricolocondilare (ACS) consiste in malformazioni bilaterali dell'orecchio esterno (orecchio "a punto interrogativo"), ipoplasia dei condili mandibolari, microstomia, micrognazia, microglossia e asimmetria facciale. Altri sintomi sono l'ipotonia, la ptosi, la palatoschisi, le gote prominenti, il ritardo psicomotorio, l'ipoacusia e le difficoltà respiratorie. La ACS è stata descritta in 6 famiglie su più generazioni. Questa condizione può essere classificata come una patologia del primo e del secondo arco faringeo embrionale ed è caratterizzata da variabilità fenotipica intra- e interfamiliare. Si trasmette con modalità autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome autoinfiammatoria da freddo, tipo familiare

Vedere: Orticaria familiare da freddo

Sindrome BBB legata all'X

Vedere: Sindrome di Opitz G/BBB

Sindrome BIDS

ORPHA1245

MIM: 234050

La sindrome BIDS (o sindrome dei capelli fragili tipo Amish) è una forma di tricotiodistrofia (capelli fragili da deficit di zolfo), caratterizzata da capelli fragili, deficit cognitivo, ridotta fertilità e bassa statura. È stata descritta in 20 persone appartenenti ad un'estesa famiglia amish consanguinea. È trasmessa con modalità autosomica recessiva ed è causata dal deficit di proteine ricche di residui di zolfo. La diagnosi si basa sui segni clinici, sull'esame dei capelli a luce polarizzata e sull'analisi biochimica, che evidenzia un deficit di aminoacidi solforati nei capelli (in particolare cistina). È possibile la diagnosi prenatale. Non è disponibile una terapia specifica. *Autori: Dott. A. Rossi e Dott. Cantisani (maggio 2006)*

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome blefaro-cheilo-dentale

ORPHA1997

MIM: 119580

Sono stati descritti meno di 50 casi che presentano un'associazione tra l'ectropion delle palpebre inferiori e la labiopalatoschisi. Inoltre, sono stati segnalati ipertelorismo, denti conici, ano imperforato e sindattilia. L'anomalia delle palpebre può anche consistere in euryblefaron (apertura palpebrale abnormemente ampia), oppure in lagofalmo (una condizione nella quale l'occhio non si chiude completamente). È stata osservata meno frequentemente distichiasi delle palpebre superiori (anomalie delle ciglia sul bordo libero della palpebra). È stato proposto il termine di sindrome blefaro-cheilo-dentale (BCD) per questa condizione autosomica dominante, a espressività variabile. Data la sovrapposizione fenotipica con le sindromi EEC e AEC, che sono causate da mutazioni nel gene p63, è stato suggerito che questo gene debba essere analizzato anche nella sindrome BCD. Inoltre, è presente una sovrapposizione fenotipica anche con la sindrome di Van der Woude. Questo raccomanda l'analisi delle mutazioni nel gene IRF6 che codifica per il fattore 6-regolatore dell'interferone anche nella BCD. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome blefaro-facio-scheletrica

ORPHA1251

È stata descritta una sola volta in una coppia madre-figlia una sindrome dismorfica, a trasmissione autosomica dominante. Il quadro clinico comprende blefarofimosi, ipotelorismo, rime palpebrali oblique in alto e verso l'esterno, ipoplasia della regione mascellare, bocca piccola con labbra fini e dita lunghe affusolate con clinodattilia. L'intelligenza era normale. La figlia presentava un fenotipo lievemente più grave con bassa statura (3° percentile), lussazione bilaterale dell'anca, strabismo convergente, orecchie ruotate posteriormente e schisi palatina che, nella madre, si associava a ipoplasia dell'ugola. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome blefaro-naso-facciale

ORPHA1252

MIM: 110050

È stata descritta in 2 famiglie una sindrome dismorfica che interessava più persone, di entrambi i sessi, su diverse generazioni. Non è stata osservata trasmissione maschio/maschio e quindi l'eredità sembrerebbe autosomica o dominante legata all'X. Le caratteristiche cliniche comprendono telecanoto, dislocazione laterale dei punti lacrimali, ostruzione del dotto lacrimale, naso grosso e con radice ampia, aspetto "a maschera" della faccia, con debolezza muscolare, labbro superiore "a trapezio" e iperlassità articolare. L'esame neurologico mostrava il segno di Babinsky, con riflessi accentuati, distonia da torsione e ritardo mentale. In alcuni pazienti erano anche presenti solchi longitudinali sulle guance e sindattilia cutanea alle dita delle mani. In un paziente è stata riportata sordità e eterocromia dell'iride, mentre la figlia aveva una frezza bianca; non è stata eseguita l'analisi molecolare per escludere la diagnosi di sindrome di Waardenburg. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome BOD

Vedere: Brachimorfismo - onicodisplasia - disfalangismo

Sindrome BOR

ORPHA107

MIM: 113650

La sindrome branchio-oto-renale (BOR) è caratterizzata da anomalie degli archi branchiali (schisi, fistole, cisti), difetti dell'udito (malformazioni dei padiglioni auricolari con fistole preauricolari, sordità di conduzione o neurosensoriale) e anomalie renali (malformazioni delle vie urinarie, ipoplasia o agenesia renale, displasia renale, cisti renali). La prevalenza è 1/40.000. La patologia dei reni può esitare in insufficienza renale cronica. L'espressione della malattia varia nelle diverse famiglie e tra le persone affette della stessa famiglia. Alcune famiglie non presentano anomalie renali o delle vie urinarie. La sindrome BOR viene trasmessa con modalità autosomica dominante. Il gene-malattia, EYA1, è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 8. In circa il 40% delle persone affette sono state identificate mutazioni puntiformi e delezioni. Sono state anche identificate le mutazioni dei geni SIX1 e SIX5, i cui prodotti interagiscono con EYA1 in quanto i complessi formati sono fattori di trascrizione. È possibile la diagnosi prenatale nelle famiglie nelle quali sia stata preventivamente identificata la mutazione responsabile della malattia. Tuttavia la consulenza genetica è complicata dall'eterogeneità clinica presente nei pazienti. Il trattamento comprende l'escissione delle fistole o delle cisti branchiali, l'uso di protesi acustiche, i programmi educativi appropriati ai problemi dell'udito e il follow-up nefrologico. Possono essere necessari la dialisi o il trapianto renale. *Autore: Prof. P. Niaudet (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome BOR (gene EYA1)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome BOR (geni EYA1 e SIX1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sindrome BOR (gene EYA1)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Sindrome BOS

Vedere: Sindrome C-simile

Sindrome branchio-oculo-facciale

ORPHA1297

MIM: 113620

La sindrome branchio-oculo-facciale (BOFS) è caratterizzata da un basso peso alla nascita e ritardo di crescita, schisi branchiali bilaterali che possono essere emangiomatose, occasionali lesioni della cute dietro le orecchie (lesioni simili a quelle prodotte da un'ustione), strabismo congenito, doti nasolacrimali ostruiti, radice nasale slargata con punta nasale appiattita, labbro superiore sporgente con un filtro particolarmente ampio e prominente. Ad oggi, sono stati descritti circa 50 casi. Altre malformazioni descritte includono pseudoschisi del labbro superiore (che assomiglia ad una schisi corretta chirurgicamente o una schisi fusa), padiglioni auricolari malformati, la sordità di conduzione o neurosensoriale, le fossette preauricolari e labiali, il palato ogivale, le anomalie dei denti, le anomalie oculari (coloboma, microftalmia), e le cisti sottocutanee a livello del cuoio capelluto. Negli adulti è presente incanutimento precoce. Un paziente presentava, oltre alle caratteristiche tipiche della BOFS, agenesia parziale del verme cerebellare, mentre due fratelli con questa sindrome avevano anche cisti emangiomatose nelle orbite. L'esame urologico può rilevare anomalie renali (agenesia, cisti, idronefrosi). In due casi di BOFS sono stati descritti polidattilia preassiale e frezza bianca dei capelli. L'intelligenza è normale e la voce è ipernasale. La crescita persiste dopo la nascita, ma si mantiene tra il terzo e il quinto percentile. I difetti branchiali cervicali retroauricolari sono tra le caratteristiche più comuni della sindrome e in numerosi casi il loro esame anatomopatologico evidenzia residui di timo. La BOFS è causata da mutazioni che coinvolgono il gene TFAP2A (fattore di trascrizione alfa AP-2; 6p24). Anche se alcuni casi sono sporadici, la maggior parte dei casi descritti è familiare. La modalità di trasmissione è autosomica dominante. La diagnosi è clinica e può essere confermata mediante analisi di DNA. La BOFS dovrebbe essere differenziata dalla sindrome branchio-oto-renale (sindrome BOR; si veda questo termine). La presa in carico è sintomatica e include un trattamento combinato per la ipoacusia e per le lesioni cutanee. La prognosi è in funzione della gravità delle manifestazioni associate. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome branchio-oto-renale

Vedere: Sindrome BOR

Sindrome branchio-ottica

ORPHA52429

MIM: 120502

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome branchio-ottica (gene SIX1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Sindrome branchio-scheletro-genitale

ORPHA1299

MIM: 211380

Un'associazione tra malformazioni multiple è stata descritta in alcuni pazienti, in primo luogo tra i figli di una coppia di cugini di primo grado. I tre ragazzi presentavano una sindrome identica, caratterizzata da ritardo mentale, ipoplasia mascellare, prognatismo, cisti dentali, sella nasale ampia, ipertelorismo, ugola bifida o palatoschisi parziale, pectus excavatum,

fusione dei processi spinosi cervicali, ipospadia penoscrotale e nodi di Schmorl (erniazioni verticali del disco attraverso le estremità cartilaginee del corpo vertebrale). La displasia della dentina è stata descritta successivamente e il termine "brancio", che precede la denominazione della sindrome, è stato ritenuto inappropriato. I casi familiari noti suggeriscono una trasmissione autosomica recessiva o recessiva legata all'X. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome BRESEK

Vedere: Ritardo mentale legato all'X, tipo Reish

Sindrome BRESHECK

Vedere: Ritardo mentale legato all'X, tipo Reish

Sindrome C

ORPHA1308

MIM: 211750

La sindrome C è una malattia rara da ritardo mentale/anomalie congenite multiple (RM/ACM) caratterizzata da trigonocefalia, sinostosi della sutura metopica, anomalie facciali e scheletriche e ritardo mentale. La prevalenza è stata stimata in 1/800.000-1/1.000.000 con più di 40 casi noti. Le anomalie facciali comprendono le rime palpebrali oblique verso l'alto, l'epicanto ispessito, l'emangioma capillare della linea mediana sulla fronte, lo strabismo, la sella nasale infossata, con setto e columella corti e spessi, il filtro piatto con colonne sottili, la micrognazia, il palato fortemente arcuato, i frenuli orali e gengivali e le anomalie delle orecchie. La palatoschisi non è costante. Il collo è apparentemente corto, forse per un linfedema residuo a livello della nuca, eventualmente espressione di un linfedema generalizzato. Le anomalie scheletriche comprendono la brevità rizoacromelica degli arti, i gomiti ipermobili con crepito, la polidattilia (di solito postassiale), la sindattilia delle dita dei piedi, la fossetta sacrale e il torace deformato. Il deficit cognitivo può essere grave, anche se alcuni pazienti presentano un QI normale. Sono state riportate anche crisi epilettiche. Altre anomalie comprendono l'ernia (in particolare quella diaframmatica), le anomalie dei genitali (clitoride ingrandito, pene piccolo), i difetti anali e cardiovascolari (50% dei casi), la distrofia renale, l'agenesia renale e i reni cistici o a ferro di cavallo. L'eziologia non è nota. Sebbene gran parte dei pazienti sia sporadica, sono stati descritti rari casi di ricorrenza familiare. Dato che sono stati descritti fratelli affetti nati da genitori non affetti è stato ipotizzato un mosaicismo germinale. La diagnosi si basa sul quadro clinico e sulla risonanza magnetica cerebrale, l'ecocardiografia e l'ultrasonografia renale. La più importante diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Smith-Lemli-Opitz (si veda questo termine). La diagnosi prenatale è possibile attraverso l'ultrasonografia: la crescita prenatale è relativamente normale, ma possono essere individuate anomalie caratteristiche e oligodramnios, nel caso di anomalie renali gravi. Dato che è stata riscontrata la ricorrenza tra fratelli, in queste famiglie le gravidanze successive devono essere monitorate. Il trattamento è esclusivamente sintomatico. La prognosi è variabile: il tasso di mortalità perinatale è del 50%; il deficit cognitivo non è presente in tutti i casi. *Autore: Prof. J.M. Opitz (luglio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome CACH

ORPHA135

MIM: 603896

In base a criteri clinici e ai risultati della risonanza magnetica è stata identificata una nuova leucoencefalopatia, la sindrome

CACH (atassia infantile con ipomielinizzazione del sistema nervoso centrale) o VWM (vanishing white matter o sostanza bianca evanescente). Questa malattia è caratterizzata da: 1) esordio tra i 2 e i 5 anni, con una sindrome cerebellospastica aggravata da episodi febbrili o traumi cranici che possono portare al decesso dopo un'evoluzione della malattia di 5-10 anni; 2) coinvolgimento diffuso della sostanza bianca alla risonanza magnetica cerebrale, con un'intensità di segnale simile alla CSF (cavitazione); 3) modalità di trasmissione autosomica recessiva; 4) segni neuropatologici significativi associati a leucodistrofia ortocromatica con cavitazioni e aumento del numero degli oligodendrociti, a volte dall'aspetto "schiumoso". Sono stati pubblicati 148 casi. Questa malattia è dovuta alle mutazioni di cinque geni EIF2B che codificano per altrettante subunità del fattore di iniziazione eucariotica 2B (eIF2B), implicati nella sintesi proteica e nella sua regolazione sotto stress cellulare. I sintomi clinici variano dalle forme infantili fatali (leucoencefalopatia di Cree) alle forme congenite con patologia extraneurologiche alle forme giovanili o dell'età adulta (ovarioleucodistrofia), caratterizzate da disfunzioni cognitive e comportamentali e da un'evoluzione lenta verso le leucoencefalopatie legate a eIF2B. La loro prevalenza non è nota. La diagnosi si basa sull'individuazione delle mutazioni di eIF2B, che interessano prevalentemente il gene EIF2B5. La diminuzione dell'attività intrinseca del fattore eIF2B (attività di scambio della guanina, GEF) nei linfoblasti dei pazienti sembra avere valore diagnostico. La fisiopatologia della malattia comporta un deficit della maturazione degli astrociti, che determina un aumento della suscettibilità della sostanza bianca allo stress cellulare. Fatta eccezione per la "prevenzione" dello stress cellulare, non esiste alcun trattamento specifico. I corticosteroidi a volte sono utili nelle fasi acute. La prognosi dipende dall'età di esordio, dato che le forme più precoci sono quelle più gravi. *Autori: Dott. P. Labauge, Dott. A. Fogli, Dott. F. Niel, Dott. D. Rodriguez e Prof. O. Boespflug-Tanguy (settembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome CACH (gene EIF2B)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig.ra DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Associazioni

Associazione Malattie Rare "Mauro Baschiroto" - ONLUS

Associazione Europea contro le Leucodistrofie

Comitato Italiano Progetto Miela

AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

Sindrome CAMAK

Vedere: Sindrome CAMFAK

Sindrome CAMFAK

ORPHA1317

MIM: 212540

La combinazione tra cataratta, microcefalia e cifoscoliosi, con o senza difetto di crescita o artrogriposi, è stata descritta in meno di 10 pazienti in 3 famiglie ed è stata definita con l'acronimo CAMAK o CAMFAK. Il basso peso alla nascita e la faccia "da uccello" sono le prime caratteristiche a richiamare l'attenzione, mentre la cataratta si sviluppa, come il ritardo mentale grave, la limitazione progressiva della mobilità di tutte le articolazioni e la cifosi ingravescente. La morte può sopraggiungere nella prima decade di vita e l'autopsia evidenzia ipoplasia del cervello e del cervelletto. Possono osservarsi calcificazioni microscopiche estese, sia nel cervello che nel cervelletto. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva, ma si discute se questa sindrome sia un'entità clinica distinta; è stato suggerito che le sindromi CAMFAK o CAMAK rappresentino una forma della sindrome di Cockayne a esordio precoce, con demielinizzazione periferica e centrale, oppure una forma della sindrome di Pena-Shokeir tipo 2 (sindrome COFS). Questo aspetto potrà

essere chiarito solo con la scoperta delle basi molecolari di questa associazione. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome CAMOS

ORPHA83472

MIM: 606937

La sindrome CAMOS è caratterizzata dall'associazione tra atassia congenita non progressiva, ritardo mentale grave, atrofia ottica e anomalie di struttura dei vasi cutanei. È stata descritta in 5 bambini appartenenti a una grande famiglia consanguinea libanese. Erano presenti anche bassa statura e microcefalia. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Sindrome CANOMAD

ORPHA71279

La sindrome CANOMAD (neuropatia atassica cronica, oftalmoplegia, proteine IgM monoclonali, agglutinine da freddo e anticorpi antidisialosil) è una rara polineuropatia demielinizzante cronica immunomediata. La prevalenza esatta non è nota, ma sono stati descritti meno di 30 casi. Il quadro clinico comprende la neuropatia cronica con marcata atassia sensoriale e areflessia, con funzionalità motoria relativamente risparmiata a livello degli arti. È presente debolezza dei muscoli oculomotori e bulbari, ad andamento costante o intermittente. L'elettrofisiologia clinica e la biopsia del nervo mostrano caratteristiche demielinizzanti e assonali. Il fenotipo CANOMAD si associa a anticorpi anti-GQ1b e antidisialosil. La diagnosi si basa sulla valutazione clinica, sui risultati dei test elettrofisici e sul riscontro di anticorpi antigangliosidi. Questa condizione ricorda la sindrome cronica di Miller-Fisher (si veda questo termine), ma ha un decorso cronico che, spesso, si protrae per decenni. Nella diagnosi differenziale, dovrebbero essere prese in considerazione le neuropatie periferiche di natura infiammatoria, in quanto possono indurre un danno demielinizzante a seguito di fenomeni di natura autoimmune. In alcuni casi, è stato descritto un effetto benefico della plasmateresi e della terapia con immunoglobuline per via endovenosa. Gli altri trattamenti (corticosteroidi, interferone beta e farmaci citotossici) necessitano di essere valutati. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome CAR

Vedere: Retinopatia associata al tumore

Sindrome cardio-facio-cutanea

ORPHA1340

MIM: 115150

La sindrome cardio-facio-cutanea (CFC) è una malattia caratterizzata da difetti multipli e ritardo mentale (MCA/MR), con ritardo psicomotorio, ipotonia, problemi alimentari, bassa statura, macrocefalia relativa, facies caratteristica, anomalie ectodermiche con capelli radi e ricci, assenza delle sopracciglia e ulerythema ophryogenes, cardiopatie congenite, in particolare la stenosi della valvola polmonare, difetti del setto interatriale e cardiomiopatia ipertrofica. Tutti i casi noti sono sporadici e sono dovuti a mutazioni autosomiche dominanti. I geni-malattia sono BRAF (circa nell'80% dei casi), MEK1 (15%) e MEK2 (5%). La diagnosi differenziale si pone con la

sindrome di Noonan e con la sindrome di Costello. La frequenza della malattia non è nota. Il trattamento è sintomatico e comprende l'inserimento dei pazienti in programmi di psicomotricità, la logopedia, la terapia occupazionale e la cura appropriata della cute. I problemi alimentari possono richiedere il ricorso alla nutrizione enterale o alla gastrostomia. Alcune cardiopatie possono beneficiare della correzione chirurgica. *Autori: Prof. G. Neri e Dott. M.I. Kayamura (settembre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome cardio-facio-cutanea

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Sindrome cardiogenitale

Vedere: Cardiomiopatia dilatativa - ipogonadismo ipergonadotropo

Sindrome cataratta-microcornea

ORPHA1377

MIM: 116150

La sindrome cataratta-microcornea è caratterizzata dall'associazione tra cataratta congenita e microcornea, in assenza di altre anomalie sistemiche o dismorfismi. Sono state descritte più di 15 famiglie. I segni clinici comprendono una riduzione del diametro corneale in entrambi i meridiani (<10 mm), con occhi per il resto normali e cataratta congenita, che spesso è polare, posteriore e bilaterale, con opacità periferiche. La cataratta progredisce fino alla formazione di una cataratta totale dopo il raggiungimento della maturità visiva e richiede la rimozione chirurgica nelle prime tre decadi di vita. La sindrome cataratta-microcornea può associarsi ad altre patologie oculari, come la miopia, il coloboma dell'iride, la sclerocornea e l'anomalia di Peters (si veda questo termine). La trasmissione è in molti casi autosomica dominante, anche se recentemente sono stati descritti casi a trasmissione autosomica recessiva. È stata osservata una marcata eterogeneità genetica. Sono state descritte mutazioni in diversi geni del cristallino (CRYAA, CRYBB1, CRYGD) e nel gene che codifica per una gap junction della proteina alfa 8 (GJA8). Le analisi generali e oftalmologiche sono in grado di escludere la presenza di altre sindromi. Il trattamento chirurgico della cataratta è necessario per ripristinare la vista ed evitare l'ambliopia. La vista, dopo il trattamento chirurgico, in assenza di complicazioni, è di solito relativamente buona. *Autori: Dott. A. Gronemeyer, Dott. G. Naumann e Prof. B. Seitz (ottobre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome Cat-eye

ORPHA195

MIM: 115470

La sindrome Cat-eye o dell'occhio di gatto è caratterizzata da due difetti congeniti principali: atresia anale e coloboma dell'iride. La sindrome prende il nome dal coloboma. Il quadro clinico è estremamente variabile. Infatti, solo il 41% dei pazienti manifesta la triade caratteristica: anomalie anali, coloboma dell'iride e anomalie preauricolari (appendici cutanee e/o fistole). Possono essere presenti ipertelorismo con rime palpebrali rivolte verso il basso e l'esterno, cardiopatie congenite, palatoschisi e anomalie urinarie e scheletriche. Nel 32% dei casi è presente ritardo mentale di media gravità. La prevalenza della sindrome nella popolazione generale è 1/74.000. In 5 casi su 6, il cariotipo mostra un piccolo cromosoma soprannumerario derivato dalla porzione prossimale del cromosoma 22. Generalmente, questo marcatore è dicentrico e bisatellitato e origina da una duplicazione invertita [invdup(22)]. Spesso l'anomalia è presente in mosaico. Il riscontro dell'extra cromosoma costituisce il criterio diagnostico più attendibile per la diagnosi della sindrome. Non è stata identificata nessuna

correlazione tra la gravità del ritardo mentale e la presenza di difetti congeniti con il grado di mosaicismo e le dimensioni del segmento di cromosoma 22 duplicato. Tuttavia, i pazienti portatori di piccoli marcatori del cromosoma 22 privi di eucromatina non mostrano il fenotipo della sindrome. Generalmente, la duplicazione invertita del cromosoma 22 origina de novo e può essere trasmessa sia dalla madre che dal padre, con un rischio di segregazione nella prole del 50%. La diagnosi prenatale è possibile con lo studio del cariotipo e l'analisi mediante ibridazione in situ fluorescente (FISH) sulle cellule fetali. La terapia chirurgica è indicata nei pazienti con atresia anale o gravi cardiopatie. Alcuni pazienti con difetti multipli muoiono durante l'infanzia, ma le aspettative di vita non sono significativamente ridotte nei pazienti con sintomatologia lieve. *Autore: Dott. C. Turleau (novembre 2005)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI
Pr. CALABRESE Giuseppe, Pr. PALKA Giandomenico

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Università degli Studi dell'Aquila, L'AQUILA
Pr. D'ALESSANDRO Elvira

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Centro Zigote S.r.L., SALERNO
Dr. ANGELINO Teresa, Dr. STABILE Mariano

Diagnosi citogenetica della sindrome Cat-eye

Azienda USL Cesena, CESENA (FC)
Dr. PRAGLIOLA Antonella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. PECILE Vanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Casa di Cura "Città di Udine", UDINE
Dr. PULPITO Luca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, ROMA
Dr. AMINI Mostafâ, Dr. CALVIERI Fabrizio, Dr. STAGNI Maria Letizia, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Ospedali Riuniti di Bergamo, BERGAMO
Dr. FACCHINETTI Barbara, Dr. GIUSSANI Ursula

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)
Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Università degli Studi di Milano, MILANO
Dr. MARTINOLI Emanuela, Pr. RIVA Paola

Diagnosi citogenetica della sindrome Cat-eye

Azienda Ospedaliera "San Paolo" - Università degli Studi di Milano, MILANO
Pr. COGGI Guido, Dr. GRIMOLDI Maria Grazia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Istituto Auxologico Italiano, MILANO
Dr. BESOZZI Marco, Dr. GIARDINO Daniela

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Centro Associato "Pansini", MOLFETTA (BA)
Dr. PANSINI Marino, Dr. PANSINI Nicola, Dr. PASCULLI Laura Anna Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Ospedale Civile, BASSANO DEL GRAPPA (VI)
Dr. BONFANTE Aldo, Dr. SACCILOTTO Donatella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Ospedale San Martino, BELLUNO
Dr. FUNES Silvia, Dr. IUZZOLINO Paolo, Dr. LO CUNSOLO Crocifissa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Laboratorio Analisi CITOTEST, SARMEOLA DI RUBANO (PD)
Dr. CARDARELLI Laura, Dr. ESPOSITO Giuseppe, Dr. GOMIRATO Sara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Ospedale Civile S.S. Giovanni e Paolo, VENEZIA
Dr. BARTOLONI Lucia, Dr. GION Massimo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra, Dr. SENSI Alberto

Diagnosi citogenetica della sindrome Cat-eye

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA
Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE
Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi citogenetica della sindrome Cat-eye

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE
Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Azienda USL RMA - Centro per la Salute della Donna S. Anna, ROMA
Dr. GELLI Gian Franco, Dr. IACOBELLI Nadia, Dr. MUZI Maria Cristina, Dr. RASO Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Consultorio di Genetica S.r.l., ROMA
Dr. BALDI Marina, Dr. SESSA Maria Teresa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi citogenetica della sindrome Cat-eye

Istituto di Diagnostica Clinica Proda, ROMA
Dr. FREZZA Katia, Dr. SABBADINI Guglielmo, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA
Dr. CAVALLI Pietro, Dr. RIBOLI Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Università degli Studi di Pavia, PAVIA
Pr. ZUFFARDI Orsetta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome**Cat-eye**

Presidio Ospedaliero "Città di Sesto San Giovanni", SESTO SAN GIOVANNI (MI)
 Dr. DI GREGORIO Palma, Dr. MONGUZZI Antonio, Dr. RODESCHINI Ornella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome**Cat-eye**

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE
 Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi citogenetica della sindrome Cat-eye

Ospedale "Cardarelli" - ASReM - Zona di Campobasso, CAMPOBASSO
 Dr. DEL SORDO Sabatino

Diagnosi citogenetica della sindrome Cat-eye

Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, CUNEO
 Dr. BOSSI Bruno, Dr. COMINO Alberto

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome**Cat-eye**

Ospedale di Venere - ASL Bari, BARI
 Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi citogenetica della sindrome Cat-eye

Presidio Ospedaliero Centrale - Stabilimento "San Marco", GROTTAGLIE (TA)
 Dr. GRECO Luigi Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome**Cat-eye**

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE
 Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi citogenetica della sindrome Cat-eye

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)
 Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome**Cat-eye**

Università degli Studi di Sassari, SASSARI
 Dr. FOGU Giuseppina, Pr. MONTELLA Andrea, Dr. SANNA Raimonda

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome**Cat-eye**

LABOGEN S.a.S., CATANIA
 Dr. GRILLO Agata

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome**Cat-eye**

Università degli Studi di Catania, CATANIA
 Pr. MATTINA Teresa, Pr. PAVONE Lorenzo

Diagnosi citogenetica della sindrome Cat-eye

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO
 Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome**Cat-eye**

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
 Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
 Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome**Cat-eye**

Poliambulatorio, PERUGIA
 Pr. GALLI Francesco, Dr. MARIOTTI Giacomo, Dr. POMILI Giovanni

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Cat-eye

Azienda Ospedaliera "Monteluca Silvestrini", PERUGIA
 Pr. DONTI Emilio, Dr. PRONTERA Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome**Cat-eye**

Arcella Analisi Mediche Biolab S.r.l., PADOVA
 Dr. CAMURRI Lamberto, Dr. GASPARONI Gianluigi, Dr. LIPPI Elisabetta, Dr. PREGNOLATO Giovanna

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Sindrome CATSHL

Vedere: Camptodattilia - bassa statura - scoliosi - perdita dell'udito

Sindrome CCA

Vedere: Sindrome di Beals

Sindrome CCGE

Vedere: Palatoschisi - difetto cardiaco - anomalie dei genitali - ectrodattilia

Sindrome CDG

ORPHA137

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. Sono caratterizzate da segni neurologici, ai quali si possono associare sintomi multiviscerali (frequenza stimata tra 1/50.000 e 1/100.000). Le sindromi CDG si associano a diversi deficit enzimatici, il più comune dei quali è quello di fosfomannomutasi (che corrisponde al CDG1a e che rappresenta il 70% delle CDG). Il ritardo psicomotorio è il segno più frequente. Gli altri segni spesso associati a quadri diversi della malattia comprendono: anomalie lipocutanee (aspetto a buccia d'arancia), atrofia olivo-ponto-cerebellare, anomalie scheletriche, capezzoli retratti, citolisi e fibrosi epatica. La diagnosi biologica si basa sull'evidenza di anomalie nella glicosilazione delle glicoproteine sieriche, sul dosaggio enzimatico leucocitario e sulla ricerca di mutazioni nei geni corrispondenti. La diagnosi prenatale è possibile una volta confermata la diagnosi del caso indice. *Autore: Dott. N. Seta (settembre 2004)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica della sindrome CDG (profilo delle sialotransferine)**

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
 Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 1a

ORPHA79318

MIM: 212065

Laboratori**Diagnosi molecolare e biochimica della sindrome CDG tipo 1a (geni PMM2 e ALG6)**

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
 Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Diagnosi biochimica della sindrome CDG, tipo 1a e 1b

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica della sindrome CDG tipo 1a, 1b e 2a

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica della sindrome CDG

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della sindrome CDG

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Sindrome CDG, tipo 1b

ORPHA79319

MIM: 602579

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. La sindrome CDG tipo 1b è caratterizzata da sintomi epatici e intestinali (diarrea, vomito, epatomegalia associata a fibrosi epatica). È stata descritta in 20 bambini. La fibrosi epatica può evolvere in cirrosi e insufficienza epatica, a volte fatale. I sintomi clinici non sono presenti alla nascita, ma insorgono nei primi tre mesi di vita. In alcuni casi sono presenti anche altri segni (ritardo della crescita, edemi, episodi febbrili, trombosi, ipoglicemia e dismorfismi facciali). La sindrome CDG tipo 1b si differenzia dalle altre forme della sindrome CDG per l'assenza delle neuropatie. La sindrome è dovuta alle mutazioni del gene PMI (localizzato sul cromosoma 15q22-qter), che causano un deficit di un enzima citoplasmatico, la fosfomannosio isomerasi. La sindrome CDG può essere trattata con buoni risultati con la somministrazione orale di mannosio. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica della sindrome CDG, tipo 1a e 1b**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica della sindrome CDG tipo 1a, 1b e 2a

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica della sindrome CDG

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della sindrome CDG

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 1c

ORPHA79320

MIM: 603147

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive, che interessano

la sintesi glicoproteica. La sindrome CDG tipo 1c è caratterizzata da ritardo psicomotorio e ipotonia muscolare. Finora è stata descritta in meno di 30 pazienti. In molti casi sono stati osservati anche sintomi epatici e intestinali. Sono presenti anche anomalie della coagulazione, alterazioni ormonali e convulsioni, che possono mettere a rischio la sopravvivenza del paziente. La sindrome è causata dalle mutazioni del gene ALG6 (localizzato sul cromosoma 1q22.3), che causano un deficit di un enzima del reticolo endoplasmatico, l'alfa 1,3-glicosiltransferasi. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica della sindrome CDG**

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della sindrome CDG

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 1d

ORPHA79321

MIM: 601110

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. La sindrome CDG tipo 1d è caratterizzata da grave ritardo psicomotorio, crisi epilettiche, ipotonia, dismorfismi facciali, microcefalia e anomalie oculari. È stata descritta in 5 bambini. La sindrome è causata dalle mutazioni del gene ALG3 (localizzato sul cromosoma 3q27), che causano un deficit di un enzima del reticolo endoplasmatico, la mannosiltransferasi (dolcilil-P-Man:Man(5)GlcNAc(2)-PP-dolcilil-mannosiltransferasi). *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica della sindrome CDG**

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della sindrome CDG

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 1e

ORPHA79322

MIM: 608799

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. La sindrome CDG tipo 1e è caratterizzata da ritardo psicomotorio, crisi epilettiche, ipotonia, dismorfismi facciali e microcefalia. Le anomalie oculari sono molto comuni. La sindrome è stata descritta in 7 bambini. È dovuta alle mutazioni del gene DPM (localizzato sul cromosoma 13q13.13), che causano un deficit di un enzima del reticolo endoplasmatico, la dolcific-P-mannosio sintasi 1. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica della sindrome CDG**

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliansa, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della sindrome CDG

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 1f

ORPHA79323

MIM: 609180

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. La sindrome CDG tipo 1f è caratterizzata da ritardo psicomotorio, crisi epilettiche, ritardo della crescita e anomalie oculari e cutanee. È stata descritta in 4 bambini. La sindrome è causata dalle mutazioni del gene MPDU1, localizzato sul cromosoma 17p13.1-p12. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica della sindrome CDG**

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliansa, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della sindrome CDG

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 1g

ORPHA79324

MIM: 607143

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. La sindrome CDG tipo 1g è caratterizzata da ritardo psicomotorio, ipotonia, dismorfismi facciali, ritardo della crescita e anomalie della coagulazione. È stata descritta in 6 bambini. In alcuni pazienti sono state osservate anche ipoplasia genitale nei maschi e infezioni ricorrenti, che probabilmente si associano al deficit di immunoglobulina G. La sindrome si associa alle mutazioni del gene ALG12 (localizzato sul cromosoma 22) che causano il deficit di un enzima del reticolo endoplasmatico, l'alfa-1,6-mannosiltransferasi. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica della sindrome CDG**

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliansa, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della sindrome CDG

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 1h

ORPHA79325

MIM: 608104

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. La sindrome CDG tipo 1h è caratterizzata da sintomi gastrointestinali, edemi, epatomegalia, ipoalbuminemia, tubulopatia renale e anomalie della coagulazione. È stata descritta in 5 bambini. Nei pazienti con quadri clinici più gravi sono presenti dismorfismi facciali. A volte si associano anche cataratta e osteopenia. La sindrome è dovuta alle mutazioni del gene ALG8 (localizzato sul cromosoma 11pter-p15.5), che causano un deficit di un enzima del reticolo endoplasmatico, l'alfa-3-glucosiltransferasi. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica della sindrome CDG**

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliansa, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della sindrome CDG

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 1i

ORPHA79326

MIM: 607906

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. La sindrome CDG tipo 1i è caratterizzata da grave ritardo psicomotorio, crisi epilettiche, colobomi bilaterali dell'iride, cataratta, nistagmo e anomalie della coagulazione. Finora la sindrome è stata descritta solo in una ragazza. È dovuta a una mutazione del gene ALG2 (localizzato sul cromosoma 9q22), che causa un deficit di un enzima del reticolo endoplasmatico, l'alfa-1,3-mannosiltransferasi. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della sindrome CDG

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della sindrome CDG

Policlinico "Le Scotte", SIENA
 Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 1j

ORPHA86309

MIM: 608093

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. La sindrome CDG tipo 1j è caratterizzata da grave ritardo psicomotorio, crisi epilettiche, ipotonia e dismorfismi (microcefalia, esotropia oculare, micrognazia e clinodattilia). Finora è stata osservata solo in una ragazza. La sindrome è dovuta a una mutazione del gene (localizzato sul cromosoma 11q23.3) che codifica per un enzima del reticolo endoplasmatico, la UDP-GlcNac:dolicil-fosfato-N-acetilglucosamina fosfotransferasi (DPAGT1). *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Vedere: Sindrome CDG

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 1k

ORPHA79327

MIM: 608540

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. La sindrome CDG tipo 1k è caratterizzata da ritardo psicomotorio, crisi epilettiche, microcefalia e anomalie della coagulazione. Sono presenti anche altri sintomi (disfunzione epatica, cardiomiopatia, sindrome nefrosica, ipogonadismo e gravi infezioni). È stata descritta in 4 ragazzi, tre dei quali sono morti nel primo anno di vita. La sindrome si associa alle mutazioni del gene ALG (localizzato sul cromosoma 16p13.3), che causano un deficit di un enzima del reticolo endoplasmatico, la beta-1,4-mannosiltransferasi. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della sindrome CDG

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della sindrome CDG

Policlinico "Le Scotte", SIENA
 Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 1l

ORPHA79328

MIM: 608776

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. La sindrome CDG tipo 1l è caratterizzata da ritardo psicomotorio, crisi epilettiche, ipotonia ed epatomegalia. È stata descritta in 2 ragazze. La sindrome si associa alle mutazioni del gene ALG9 (localizzato sul cromosoma 13q23), che causano un deficit di un enzima del reticolo endoplasmatico, l'alfa-1,2-mannosiltransferasi. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della sindrome CDG

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della sindrome CDG

Policlinico "Le Scotte", SIENA
 Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 1m

ORPHA91131

MIM: 610768

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. La sindrome tipo 1m è caratterizzata da ipotonia muscolare e ittiosi. È stata descritta in 4 bambini appartenenti a due famiglie consanguinee. Tutti i bambini affetti sono morti durante la prima infanzia, due di loro a causa di una cardiomiopatia dilatativa. Questa sindrome è dovuta al deficit di dolicolchinasasi 1 (DK1), un enzima coinvolto nella biosintesi de novo del dolicol fosfato. Le mutazioni identificate nel gene DK1 provocano una riduzione dal 96 al 98% dell'attività di DK. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Vedere: Sindrome CDG

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 2a

ORPHA79329

MIM: 212066

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. La sindrome CDG tipo 2a è caratterizzata da grave ritardo psicomotorio, ritardo della crescita postnatale, dismorfismi facciali e tendenza al sanguinamento. È stata descritta in 4 bambini. La sindrome si associa alle mutazioni del gene MGAT2 (localizzato sul cromosoma 14q21), che causano un deficit di un enzima dell'apparato di Golgi, l'N-acetil-glucosaminiltransferasi (GlcNAc-T II). *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della sindrome CDG tipo 1a, 1b e 2a
 Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
 Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica della sindrome CDG
 Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della sindrome CDG
 Policlinico "Le Scotte", SIENA
 Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 2b

ORPHA79330

MIM: 606056

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. La sindrome CDG tipo 2b è caratterizzata da epatomegalia, ipoventilazione, crisi epilettiche e disturbi alimentari. Finora è stata riscontrata solo in un neonato, morto dopo tre mesi di vita. La sindrome si associa ad un deficit di un enzima del reticolo endoplasmatico, la glucosidasi 1. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della sindrome CDG
 Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
 Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della sindrome CDG
 Policlinico "Le Scotte", SIENA
 Pr. FEDERICO Antonio, Dr. PALMERI Silvia, Dr. TARQUINI Ermelinda

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 2d

ORPHA79332

MIM: 607091

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. La sindrome CDG tipo 2d è caratterizzata da macrocefalia secondaria alla malformazione di Dandy-Walker, idrocefalo, ipotonia, miopatia e anomalie della coagulazione. Finora è stato osservato solo un caso. La sindrome è dovuta alla mutazione del gene GALT1 (localizzato sul cromosoma 9q13) che causa un deficit di un enzima dell'apparato di Golgi, la beta-1,4-galattosiltransferasi. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Vedere: Sindrome CDG

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 2e

ORPHA79333

MIM: 608779

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. La sindrome CDG tipo 2e è caratterizzata da dismorfismi, displasia scheletrica, ipotonia, epatosplenomegalia, ittero, insufficienza cardiaca, infezioni ricorrenti ed epilessia. Finora è stata descritta in 2 neonati, entrambi morti a tre mesi di vita. La sindrome è dovuta a una mutazione del gene che codifica per COG-7 (localizzato sul cromosoma 16), una subunità del complesso oligomerico di Golgi. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Vedere: Sindrome CDG

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 2h

ORPHA95428

MIM: 611182

Le sindromi CDG (congeniti disturbi della glicosilazione) sono un gruppo di malattie a trasmissione autosomica recessiva, che interessano la sintesi delle glicoproteine. La sindrome CDG tipo 2h è caratterizzata da grave ritardo psicomotorio, ritardo della crescita e intolleranza ai latticini e alle graminaee. Sono stati descritti solo due casi. La malattia è dovuta a mutazioni del gene COG8, che codifica per la subunità del complesso COG, implicato nel trasporto delle vescicole nell'apparato di Golgi. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Vedere: Sindrome CDG

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome CDG, tipo 1h

Vedere: Sindrome CDG, tipo 2h

Sindrome CDG, tipo 1m

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1m

Sindrome CEDNIK

ORPHA66631

MIM: 609528

La sindrome CEDNIK è una malattia neurocutanea caratterizzata da gravi anomalie dello sviluppo del sistema nervoso e da alterata differenziazione dell'epidermide. È stata descritta in 7 soggetti (4 maschi e 3 femmine) di 2 famiglie consanguinee. Clinicamente, i pazienti presentano un'associazione di segni clinici, che hanno dato origine all'acronimo CEDNIK: disgenesia cerebrale, neuropatia, ittiosi e cheratoderma palmoplantare. La trasmissione è autosomica recessiva. La malattia è causata da mutazioni nel gene SNAP29 (localizzato sul cromosoma 22q11.2), che codifica per la proteina SNARE coinvolta nella fusione vescicolare. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome cerebellare - maculopatia pigmentosa

Vedere: Atassia spinocerebellare, autosomica dominante, tipo 7

Sindrome cerebellare plus

Vedere: Atassia cerebellare, autosomica dominante, tipo 1

Sindrome cerebellare pura - lievi segni piramidali

Vedere: Atassia cerebellare, autosomica dominante, tipo 3

Sindrome cerebello-oculo-renale

ORPHA2318

MIM: 243910

Associazioni

AISJAC - Associazione Italiana Sindrome di Joubert e Atassie Congenite - ONLUS

Sindrome cerebelloparenchimale, autosomica recessiva, tipo 3

ORPHA1170

MIM: 213200

Sono state classificate sei forme di malattie che coinvolgono primitivamente il parenchima cerebellare. Nella patologia cerebelloparenchimale tipo 3, l'atassia cerebellare è congenita (non progressiva) ed è caratterizzata da sintomi cerebellari come l'incoordinazione della marcia, spesso associata ad una scarsa coordinazione delle mani, del linguaggio e dei movimenti oculari. Altre caratteristiche sono il ritardo mentale e l'ipotonia congenita in associazione ad altre manifestazioni neurologiche o meno. La RM o la TAC mostrano una marcata atrofia del verme e degli emisferi cerebellari. Si osserva una grave perdita delle cellule dello strato dei granuli con eterotopia delle cellule del Purkinje. La modalità di eredità nelle poche famiglie descritte è autosomica recessiva. In una famiglia l'atassia cerebellare era associata ad albinismo. In un'ampia famiglia consanguinea libanese è stato mappato il locus di 12.1-cM sul cromosoma 9q34-qter tra i markers D9S67 e D9S312. Il difetto biochimico primitivo non è noto. Ad oggi, l'unico trattamento consiste in terapie di supporto precoci che comprendono un'intensa logopedia e una stimolazione adeguata e/o riabilitazione. *Autore: Dott. A.Mégarbane (febbraio 2005)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atasiche

Sindrome cerebro-costomandibolare

ORPHA1393

MIM: 117650

La sindrome cerebro-costomandibolare è una malattia rara descritta in circa 60 pazienti successivamente alla sua prima segnalazione nel 1963. I neonati affetti presentano difetti del palato (palato duro corto, agenesia del palato molle e dell'ugola), micrognazia, glossoptosi. La palatoschisi e la glossoptosi contribuiscono all'insufficienza respiratoria neonatale, che è spesso il primo segno clinico. La microcefalia è presente in circa il 25% dei casi. È stato suggerito che il difetto mentale non sia correlato alla sindrome, quanto piuttosto alla frequente insufficienza respiratoria neonatale. Gli intervalli nella porzione posteriore delle costole, evidenziate ai raggi X, sono discriminanti per la diagnosi. Può esitare in un torace "flagellato", tradizionalmente descritto come movimento paradossale di un segmento della gabbia toracica secondario alla rottura delle costole ("coste fluttuanti"). Sono comuni il ritardo della crescita prenatale e postnatale. In rari casi la tosse suggerisce un'anomalia della cartilagine tracheale. In alcuni casi sono state descritte malformazioni associate: spina bifida e agenesia dei canali esterni dell'orecchio. I neonati con forme gravi muoiono poche ore dopo la nascita, più spesso dopo qualche mese. La sindrome è stata descritta anche in persone adulte, genitori di bambini affetti, portatori di forme meno gravi. Entrambi i sessi sono ugualmente colpiti. I casi familiari sono consistenti con una trasmissione autosomica recessiva, anche se altre osservazioni suggeriscono una trasmissione autosomica dominante. Parte dei casi è sporadica; è stata ipotizzata la possibilità che questi casi siano secondari all'azione di un agente teratogeno, anche se non è stata suggerita nessuna sostanza specifica. La diagnosi prenatale è stata eseguita con l'ultrasonografia, in base alla presenza di edema retronasale in alcune forme gravi della sindrome (agenesia costale e grave micrognazia in un caso, agnazia in un altro caso); tutte queste gravidanze sono state interrotte. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome cerebro-epato-renale

Vedere: Sindrome di Zellweger

Sindrome cerebro-oculo-dentauricolare-scheletrica

Vedere: Sindrome CODAS

Sindrome cerebro-oculo-facio-scheletrica

Vedere: Sindrome COFS

Sindrome cerebro-oculo-nasale

ORPHA66625

MIM: 605627

La sindrome cerebro-oculo-nasale è una sindrome malformativa multisistemica, che è stata osservata in una decina di pazienti. I segni clinici comprendono l'anoftalmia bilaterale, le anomalie delle narici, le anomalie del sistema nervoso centrale e il ritardo psicomotorio. Possono essere presenti anche la brachicefalia (il naso può essere sostituito da una proboscide) e altre anomalie facciali, come la fronte ampia, le arcate sovraorbitarie piatte, l'ipertelorismo, l'epicanto, le rime palpebrali rivolte verso il basso e l'esterno, le sopracciglia rade, assenti medialmente, le ciglia diradate, l'ipoplasia della regione mascellare, il filtro lungo, il palato ogivale eventualmente associato a labioschisi atipica e

incisivo centrale unico, le orecchie retrorotate con trago ipoplasico e conca ampia. Sono stati osservati anche alcuni difetti extrafaciali come la polidattilia postassiale e l'ipoplasia dei genitali. Tutti i casi sono sporadici, suggerendo che la sindrome sia causata da una mutazione dominante de novo. Non è stato diagnosticato nessun caso in epoca prenatale. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome cervello-polmone-tiroide

Vedere: Coreoatetosi - ipotiroidismo - distress respiratorio neonatale

Sindrome cervico-oculo-acustica

Vedere: Sindrome di Wildervanck

Sindrome CFC

Vedere: Sindrome cardio-facio-cutanea

Sindrome CHARGE

ORPHA138

MIM: 214800

La sindrome CHARGE è stata inizialmente definita come una associazione non casuale di anomalie (coloboma, difetti cardiaci, atresia delle coane, ritardo di crescita e sviluppo, ipoplasia dei genitali, anomalie delle orecchie/sordità). Nel 1998, un gruppo di esperti ha definito i criteri maggiori (le classiche 4C: atresia delle Coane, Coloboma, orecchie Caratteristiche e anomalie dei nervi Cranici) e minori della sindrome CHARGE. Gli individui con tutte e quattro le caratteristiche maggiori o con tre caratteristiche maggiori e tre minori presentano molto probabilmente la sindrome CHARGE. Ad ogni modo ci sono individui geneticamente identificati come sindrome CHARGE senza l'atresia delle coane e il coloboma classici. L'incidenza riportata della sindrome CHARGE varia da 0,1 a 1,2/10.000 e dipende dal riconoscimento professionale. Il coloboma colpisce soprattutto la retina. Nel 75-80% dei pazienti sono presenti difetti cardiaci congeniti maggiori e minori (il più comune difetto cardiaco cianotico è la tetralogia di Fallot). L'atresia delle coane può essere membranosa o ossea; monolaterale o bilaterale. Il ritardo mentale è variabile con quoziente intellettuale che varia da normale a gravemente ritardato. L'iposviluppo dei genitali esterni è un segno comune nei maschi ma è meno evidente nelle femmine. Le anomalie delle orecchie includono la caratteristica classica di orecchie di forma inusuale e perdita dell'udito (sordità conduttiva e/o nervosa che varia da lieve a grave). Sono frequenti disfunzioni multiple dei nervi cranici. Sta emergendo un fenotipo comportamentale della sindrome CHARGE. In oltre il 75% dei pazienti con sindrome CHARGE sono state identificate mutazioni nel gene CHD7 (membro di una famiglia di proteine che codificano per il cromodominio di una elicasi). I bambini con sindrome CHARGE richiedono trattamento medico intensivo così come numerosi interventi chirurgici. Hanno inoltre bisogno di un follow up multidisciplinare. Alcune delle caratteristiche nascoste della sindrome CHARGE vengono spesso dimenticate, tra cui una problematica che riguarda l'adattamento alimentare di questi bambini che necessita di un approccio aggressivo da parte di un gruppo di nutrizionisti. Quando il bambino raggiunge la pubertà, diventano comuni comportamenti stimolanti e richiedono l'intervento di servizi educazionali e terapeutici, che includono terapie comportamentali e farmacologiche. *Autori: Dott. K. Blake e Dott. C. Prasad (settembre 2006)*. Tratto da CHARGE syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2006;1(1):34.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di CHARGE (gene CHD7)

Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, CUNEO
Dr. MAFFÈ Antonella, Dr. UNGARI Silvana

Associazioni

Lega del Filo D'Oro - ONLUS

Sindrome Charge-simile

Vedere: Sindrome di Abruzzo-Erickson

Sindrome Charlie M

ORPHA1406

La sindrome Charlie M è una rara malattia compresa nello spettro fenotipico dell'ipogenesia oromandibolare-arti. Sono state descritte sei sindromi simili, che però si sovrappongono significativamente. Oltre alla sindrome Charlie M, queste comprendono la sindrome di Moebius, la sindrome ipoglossia-ipodattilia, la sindrome di Hanhart, la sindrome da anchilosi glossopalatina e la sindrome da deficit degli arti-fusione splenogonadica. Le persone affette presentano anomalie variabili della lingua (aglossia, ipoglossia, anchiloglossia) e deficit degli arti distali. Tutti i casi sono sporadici. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome Chediak-Higashi-simile

Vedere: Sindrome di Griscelli

Sindrome CHILD

ORPHA139

MIM: 300275

La sindrome CHILD, emidisplesia congenita con nevi ittiosiformi e difetti degli arti (congenital hemidysplasia with ichthyosiform nevus and limb defects), è un raro difetto multisistemico congenito, caratterizzato da eritema monolaterale e desquamazione, con una demarcazione caratteristica nella parte media del tronco. La dermatosi è presente alla nascita o si sviluppa durante le prime settimane. Le anomalie degli arti omolaterali possono variare dall'ipoplasia di alcune dita della mano, all'assenza completa di un arto. Possono essere presenti ipoplasia omolaterale di altre parti dello scheletro e anomalie del cervello e dei visceri. La sindrome CHILD è una condizione dominante legata all'X, letale nei maschi, causata da mutazioni nel gene NSDHL (proteina NAD(P)H steroido deidrogenasi-simile) localizzata sul cromosoma Xq28, coinvolta nel metabolismo del colesterolo. Non è disponibile una terapia specifica. Le strategie terapeutiche sono orientate a ridurre la morbilità e a prevenire le complicazioni. *Autore: Dott. R. Fink-Puches (maggio 2004)*.

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome CINCA

ORPHA1451

MIM: 607115

La sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA) è caratterizzata da eruzioni cutanee, interessamento

articolare, meningite cronica con granulociti e, in alcuni casi, ipoacusia neurosensoriale e sintomi oculari. Sebbene siano stati riportati solo un centinaio di casi, questa sindrome è ben nota ai pediatri. L'eruzione maculopapulosa di tipo urticante è presente molto spesso dalla nascita, ma varia con il tempo. È stato osservato giustamente che questa eruzione è simile a quella dell'orticaria e presenta infiltrati infiammatori perivasculari, compresi i granulociti. La febbre è incostante e molto spesso blanda. I segni articolari sono variabili e possono causare infiammazioni transitorie, senza sequele tra le crisi, o anomalie imprevedibili della crescita della cartilagine o delle epifisi delle ossa lunghe, indice della presenza di uno pseudotumore che, sulle biopsie, appare come cartilagine ipertrofica con cellule infiammatorie. Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale si manifesta con cefalee croniche, secondarie a meningiti croniche con granulociti. Nelle forme gravi, può essere presente ritardo mentale. Il coinvolgimento neurosensoriale si estrinseca con sintomi infiammatori a carico dell'occhio (uveite, coinvolgimento della papilla e neurite ottica, che può portare alla cecità) e, spesso, sordità progressiva neurosensoriale. La sindrome evolve nel contesto di un processo infiammatorio cronico. Si può osservare ritardo della crescita e alcuni neonati nascono pretermine e dismaturi. Può manifestarsi amiloidosi secondaria. Le analisi di laboratorio rivelano una sindrome infiammatoria aspecifica associata ad anemia, iperleucocitosi granulocitaria, aumento della velocità di eritrosedimentazione (ESR) e concentrazioni elevate di proteina C reattiva. Non sono stati evidenziati autoanticorpi o immunodeficienze. La maggior parte dei casi è sporadica. Tuttavia, sono state descritte forme familiari, a trasmissione autosomica dominante. Sono state identificate nel 60% dei pazienti con forme sporadiche o familiari mutazioni del gene CIAS1. Questo gene è espresso in modo significativo nelle cellule del sistema immunitario, in particolare nei granulociti e nei monociti e codifica per la proteina criopirina, che riveste un ruolo fondamentale nel controllo della risposta immune, in particolare di quella innata. Le mutazioni di questo gene causano anche l'orticaria da freddo familiare e la sindrome di Muckle-Wells, due malattie fenotipicamente correlate (si vedano questi termini). Le tre sindromi rappresentano un continuum della malattia di gravità progressiva: l'orticaria da freddo familiare è la più benigna, la CINCA la più grave e la sindrome di Muckle-Wells presenta un fenotipo intermedio. La diagnosi si basa sui rilievi clinici e viene confermata dalle analisi genetiche. Le diagnosi differenziali si pongono con le patologie sistemiche autoinfiammatorie. La terapia basata sui farmaci antinfiammatori e immunosoppressivi produce risultati deludenti. I corticosteroidi possono migliorare parzialmente i sintomi, ma sono molto tossici. L'uso dell'anakinra, un antagonista del recettore dell'interleuchina-1 beta, si è dimostrato efficace nei confronti dei sintomi infiammatori, dell'ipertensione intracranica e della perdita dell'udito (se non è insorta da molto tempo). Tuttavia, non modifica i difetti articolari ipertrofici. La sindrome presenta gravità estremamente variabile. Alcuni pazienti mostrano un quadro clinico patognomico completo a esordio precoce, con coinvolgimento del sistema nervoso e artropatie precoci. La qualità della vita è spesso mediocre e la prognosi funzionale dipende dalla comparsa di retrazioni tendinee secondarie alle artropatie. Alcuni pazienti presentano un quadro clinico meno grave e la qualità della loro vita è migliore. *Autore: Dott. B. Neven (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare di patologie da mutazioni del gene CIAS1 (CINCA, MWS, FCAS)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. CECCHERINI Isabella, Pr. RAVAZZOLO Roberto

Diagnosi molecolare della sindrome CINCA (gene CIAS1)

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. LEPORE Loredana, Dr. TOMMASINI Alberto

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

AIFP - Associazione Italiana Febbri Periodiche

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Sindrome cleidorizomelica

ORPHA1453

MIM: 119650

La sindrome cleidorizomelica è una malattia scheletrica ereditaria, descritta solo in una donna e nel figlio. Si caratterizza per la bassa statura rizomelica (prevalente nella parte prossimale degli arti) e i difetti delle porzioni laterali delle clavicole. Sono state osservate protuberanze nelle parti laterali delle clavicole; le radiografie hanno rivelato che il loro terzo laterale era bifido, per un'anomalia che originava dal centro di fusione. Sia la madre che il figlio presentavano anche marcata clinodattilia bilaterale del V dito delle mani da ipoplasia della falange media. È verosimile una trasmissione autosomica dominante. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome CLOVE

ORPHA140944

MIM: 612918

La sindrome CLOVE è caratterizzata da malformazioni vascolari progressive miste e complesse del tronco, dalla disregolazione del tessuto adiposo associata a iperplasia lipomatosa e da nevi epidermici. Sono stati descritti meno di 15 casi. La sindrome CLOVE si associa a scoliosi di gravità variabile e allargamento delle ossa senza iperplasia progressiva. La presenza dei segni scheletrici e della scoliosi ha suggerito che l'acronimo CLOVE potesse essere sostituito da CLOVES. A differenza della deformazione scheletrica caratteristica della sindrome Proteus (si veda questo termine), le deformazioni della sindrome CLOVE insorgono solo dopo gli interventi chirurgici importanti o radicali. Sono stati osservati sporadicamente asimmetria del cranio e sintomi a carico del sistema nervoso centrale (convulsioni generalizzate, emimegalencefalia, disgenesia del corpo calloso e difetto della migrazione neuronale). L'eziologia non è nota. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Sindrome COACH

ORPHA1454

MIM: 216360

COACH è un acronimo che si riferisce a un'associazione di anomalie, descritta in meno di 10 pazienti, che comprende atassia a esordio precoce da ipo/aplasia del verme cerebellare, scheletro sottile e allungato, facies peculiare (ipertelorismo, ipoplasia della parte mediana del viso, orbite poco profonde, padiglioni auricolari privi di lobi), coloboma del nervo ottico o coriorretinico, sviluppo psicomotorio lievemente ritardato e fibrocirrosi epatica, a esordio nei primi mesi. Nel primo anno di vita può anche manifestarsi insufficienza renale progressiva, associata a degenerazione fibrocistica. Questa sindrome fa parte del gruppo delle malattie correlate alla sindrome di Joubert, rispetto alla quale non associa iperpnea e anomalie nei movimenti degli occhi e della lingua. L'aspettativa di vita dipende in primo luogo dalle condizioni del fegato e dei reni, che possono essere variabilmente compromesse. La ricorrenza tra fratelli, nati da genitori non affetti, suggerisce una trasmissione autosomica recessiva. La malattia è dovuta a uno dei geni correlati alla ciliopatia e in particolare IMEM67. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

AISJAC - Associazione Italiana Sindrome di Joubert e Atassie Congenite - ONLUS

Sindrome CODAS

ORPHA1458

MIM: 600373

La sindrome CODAS è un'associazione di anomalie congenite multiple caratterizzata da anomalie cerebrali, oculari, dentali, auricolari e scheletriche. Finora sono stati descritti tre bambini (una bambina e un bambino di origine mennonita non consanguinei provenienti dal Canada e una bambina brasiliana). I segni caratteristici comprendono il ritardo psicomotorio, la cataratta, un'alterazione morfologica dei denti (comprese alcune irregolarità dello smalto che si estendono dalle punte delle cuspidi), il ritardo nell'eruzione dei denti, le malformazioni delle orecchie (che appaiono eccessivamente accartocciate con contorni "martellati"), la sordità neurosensoriale, il ritardo dell'età ossea e le anomalie del bacino e della colonna vertebrale. L'eziologia non è nota, anche se alcuni segni suggeriscono un difetto di un gene del collagene. La ricorrenza della sindrome in due bambini all'interno della comunità mennonita della Manitoba (un isolato genetico) suggerisce una trasmissione autosomica recessiva, anche se non possono essere esclusi altri modelli. Non è stata osservata ricorrenza familiare. La diagnosi differenziale si pone con la condrodiplosia puntata (tipo rizomelico, Conradi-Hunermann e dominante legato all'X) e con la sindrome di Kabuki (si veda questi termini). La presa in carico richiede un approccio multidisciplinare neurologico, oculistico, otorinolaringoiatrico, odontoiatrico, ortopedico e genetico. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome COFS

ORPHA1466

MIM: 214150

La sindrome cerebro-oculo-facio-scheletrica (COFS) è una malattia genetica rara che fa parte di una famiglia di malattie da difetto di riparazione del DNA, caratterizzate da coinvolgimento neurosensoriale grave. L'incidenza esatta non è nota. Sono stati confermati a livello cellulare o molecolare meno di 10 casi, molto simili ai primi casi descritti da Lowry, Pena e Shoker nella popolazione indigena del Manitoba. La sindrome COFS rappresenta la forma prenatale estrema della sindrome di Cockayne (si veda questo termine). I principali segni orientativi per la diagnosi clinica sono: la microcefalia congenita, la cataratta e/o la microftalmia congenita, l'artrogriposi, il ritardo dello sviluppo psicomotorio grave, il ritardo della crescita staturale-ponderale (in particolare postnatale), i dismorfismi facciali (sutura metopica prominente, micrognazia). L'ipotonia assiale differisce dall'ipertonia periferica e si associa a problemi alimentari. Sono state osservate fotosensibilità cutanea, neuropatia periferica, sordità neurosensoriale e retinite pigmentosa. La sindrome COFS viene trasmessa come carattere autosomico recessivo; mutazione identificata riguardano in particolare il gene ERCC6/CSB. Un caso è stato associato al gene ERCC1, mentre soprattutto le forme con fotosensibilità significativa si associano ai geni ERCC2/XPD e ERCC5/XPG. Tutti i geni codificano per proteine coinvolte nella stessa via di riparazione del DNA. La diagnosi si basa sull'identificazione di un difetto della riparazione del DNA (difetto di escissione di nucleotidi accoppiati alla trascrizione). Questo difetto viene evidenziato sottoponendo a radiazioni UV i fibroblasti in coltura. L'imaging cerebrale precoce non è molto specifica, anche se può rivelare atrofia cerebrale e cerebellare; possono evidenziarsi secondariamente difetti della mielinizzazione e calcificazioni dei gangli della base. Le diagnosi differenziali si pongono con le fetopatie infettive (citomegalovirus, rosolia, toxoplasmosi; si vedano questi termini) e la sindrome Micro (si veda questo termine), il cui quadro clinico è molto simile a quello della sindrome COFS, ma si associa a una normale riparazione del DNA. La diagnosi prenatale può essere sospettata in presenza di cataratta, artrogriposi e microcefalia e viene confermata dall'analisi della riparazione del DNA sui villi coriali o sugli amniociti e dall'indi-

viduazione delle mutazioni. La presa in carico è sintomatica. È spesso necessaria l'alimentazione enterale. La sindrome COFS è una malattia grave che provoca la morte nei primi anni di vita a causa, in particolare, delle infezioni respiratorie. *Autori: Dott. V. Laugel e Dott. H. Dollfus (febbraio 2009)*.

Associazioni

Fedra ONLUS

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome con faccia da "fischiatore"

Vedere: Sindrome di Freeman-Sheldon

Sindrome con fusione carpotarsale

ORPHA1412

MIM: 186400

Questa sindrome è caratterizzata dalla fusione dei carpi, dei tarsi e delle falangi. Finora sono state descritte meno di 10 famiglie. Alla nascita i pazienti presentano rigidità a livello dell'articolazione interfalangea prossimale del V dito, con o senza sinostosi ossea. La progressione prossimo distale si estende al IV, III e II dito. Altre anomalie sono la brachidattilia, la sinostosi omero-radiale e, in alcuni casi, la bassa statura. La sindrome con fusione carpotarsale deve essere differenziata dalla sindrome da sinostosi multiple e da sinfalangismo prossimale (si vedano questi termini) in assenza di sordità. La trasmissione è autosomica dominante. Sono state recentemente identificate mutazioni patogenetiche nel gene NOD, che dimostrano che questa sindrome è una variante allelica del sinfalangismo. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome congenita da danni simili alle infezioni prenatali

ORPHA1229

MIM: 251290

La sindrome congenita da danni simili alle infezioni prenatali è caratterizzata da microcefalia e calcificazioni intracraniche, associate a ritardo dello sviluppo neurologico, crisi epilettiche e decorso clinico analogo a quello osservato nei pazienti affetti da infezioni intrauterine causate da *Toxoplasma gondii*, da altri agenti, dal citomegalovirus o dall'herpes simplex (la sindrome detta TORCH). Tuttavia le indagini specifiche escludono la presenza di tutti gli agenti infettivi noti. Finora sono stati descritti più di 30 casi. Il quadro clinico è piuttosto eterogeneo, con sintomi variabili che comprendono il ritardo della crescita prenatale, l'epatosplenomegalia, l'iperbilirubinemia, l'ipoplasia o l'atrofia cerebellare e la cataratta congenita. Sono stati descritti anche neonati affetti da trombocitopenia, ma è possibile che essi rappresentino un sottotipo clinico distinto. Sono stati descritti diversi casi familiari, compatibili con una trasmissione autosomica recessiva. Le cause non sono note. La diagnosi si basa sul quadro clinico e richiede l'esclusione delle infezioni prenatali. La sindrome congenita da danni simili alle infezioni prenatali presenta una sovrapposizione significativa con la sindrome di Aicardi-Goutieres (AGS, si veda questo termine). È stato affermato che queste due sindromi si differenziano per la presenza di anomalie del liquido cerebrospinale (leucocitosi del LCS e livelli elevati di IFN-alfa) nella AGS e di disfunzione epatica, microcefalia congenita e trombocitopenia nella sindrome congenita da danni simili alle infezioni prenatali. Tuttavia, dato che i segni clinici di entrambe le sindromi mostrano una variabilità significativa, è stato suggerito che AGS e sindrome congenita da danni simili alle infezioni prenatali rappresentino forme diverse della stessa malattia. La diagnosi differenziale si pone anche con altre sindromi caratterizzate da microcefalia e calcificazioni intracraniche, come la sindrome di Cockayne, la sindrome COFS (che

di solito viene considerata la forma neonatale della sindrome di Cockayne) e la sindrome di Hoyeraal-Hreidarsson (la forma neonatale della sindrome congenita da discheratosi, si vedano questi termini), alcuni casi di encefalomiopatia mitocondriale e lo pseudoipoparatiroidismo. Alcuni di questi casi in passato sono forse stati descritti come "malattia di Fahr", un termine oggi in disuso, che corrispondeva a un'entità clinica eterogenea all'interno della quale venivano assimilate diverse patologie con calcificazioni intracraniche. Il trattamento è esclusivamente sintomatico. La prognosi è variabile ma può essere infausta dato che è stato osservato che diversi pazienti sono deceduti nel primo anno di età. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome congenita dell'uomo rigido

Vedere: Iperekplessia ereditaria

Sindrome congenita "Stiff man"

Vedere: Iperekplessia ereditaria

Sindrome con onde elettroencefalografiche continue durante il sonno leggero

ORPHA725

La sindrome con onde elettroencefalografiche continue durante il sonno leggero (CSWSS) è una forma rara di epilessia. L'età d'insorgenza varia tra i 3 e i 7 anni, con esordio raramente prima dei 2 anni. In assenza di lesioni cerebrali, la sindrome CSWSS si manifesta durante lo sviluppo normale dei bambini. Gli attacchi generalizzati o parziali di epilessia sono rari e si manifestano quando il bambino si sta addormentando. Le proprietà cognitive sono alterate e sono presenti disturbi dell'umore. I primi sintomi dei disturbi della sfera cognitiva (disturbi del linguaggio, dell'attenzione, dell'umore) sono spesso confusi con problemi di tipo psicologico. Il sintomo tipico è l'afasia. L'afasia epilettiforme acquisita viene definita sindrome di Landau-Kleffner, in base agli autori che per primi, nel 1957, la descrissero. Le anomalie elettroencefalografiche sono costanti. Al risveglio, l'EEG mostra punte parossistiche focali e onde anomale. Durante il sonno leggero, le punte e le onde si generalizzano e sono presenti in circa l'85% del periodo del sonno. Non sono presenti attacchi epilettici, ma la funzione cognitiva peggiora. La terapia antiepilettica migliora il quadro EEG e la funzione cognitiva. L'epilessia scompare con l'adolescenza, ma persistono i sintomi psichici. La CSWSS non ha un trattamento specifico, a causa della sua rarità, e i pazienti dovrebbero essere seguiti presso centri specializzati nell'epilessia pediatrica e in neuropsicologia. *Autori: Dott. M.N. Metz-Lutz e Dott. A. de Saint Martin (ottobre 2003)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome cornea-cervelletto

Vedere: Degenerazione spinocerebellare - distrofia corneale

Sindrome corneo-dermo-ossea

Vedere: Sindrome di Stern-Lubinsky-Durrie

Sindrome coxoauricolare

ORPHA1508

MIM: 122780

Si tratta di una condizione a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da bassa statura, anomalie delle orecchie e lussazione dell'anca. Inizialmente è stata descritta in una donna e nelle sue 3 figlie, che presentavano bassa statura, anomalie ver-

tebrali minori e anomalie pelviche, lussazione dell'anca monolaterale o bilaterale e microtia con conseguente ipoacusia di tipo trasmissivo, a espressività variabile. È possibile che sia implicata una trasmissione dominante legata all'X, letale nei maschi emizigoti. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome coxo-podo-patellare

ORPHA1509

MIM: 147891

La sindrome coxo-podo-patellare è una displasia scheletrica benigna molto rara, che colpisce le ossa degli arti inferiori e del bacino. Sono stati osservati meno di 50 casi. Le caratteristiche cliniche principali comprendono l'aplasia o l'ipoplasia della rotula, associata all'assenza, al ritardo o all'irregolarità dell'ossificazione delle branche ischiopubiche e/o delle incisure infracetabolari. Gli altri segni clinici presenti nella maggior parte dei pazienti sono le anomalie del femore e del piede (divaricazione tra il I e il II dito, accorciamento del IV e del V raggio del piede, piedi piatti). In alcuni casi possono essere presenti anomalie craniofacciali (micrognazia, palatoschisi, naso piatto, fronte prominente). È stata osservata una discreta variabilità intrafamiliare delle anomalie della rotula, del bacino e dei piedi. I sintomi variano dal dolore secondario a gonartrosi nei pazienti anziani, alle lussazioni ricorrenti a partire dall'infanzia, ai dolori alle ginocchia e all'incapacità di correre e di pedalare. Tuttavia, alcuni pazienti possono essere asintomatici. La sindrome coxo-podo-patellare si trasmette come carattere autosomico dominante ed è dovuta a mutazioni del gene *TBX4* (cromosoma 17q22). Le mutazioni di *TBX4* sono state osservate nei casi familiari, con o senza dismorfismi facciali. Fino ad oggi non è stata stabilita una correlazione genotipo/fenotipo. La diagnosi è clinica e radiografica. La sindrome deve essere differenziata dalle altre malattie che presentano ipo- aplasia della rotula, come l'ipo- aplasia isolata e la sindrome nail-patella. I pazienti devono essere trattati, in rapporto alla sintomatologia, con interventi chirurgici precoci, terapia antidolorifica e misure di sostegno. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome cranio-carpo-tarsale

Vedere: Sindrome di Freeman-Sheldon

Sindrome craniodigitale - ritardo mentale

ORPHA1514

MIM: 312860

La sindrome craniodigitale - ritardo mentale è caratterizzata da sindattilia delle dita delle mani e dei piedi, facies caratteristica (espressione della faccia "allarmata" con naso piccolo a punta, micrognazia, ciglia scure lunghe e sopracciglia prominenti) e ritardo mentale. Finora sono stati descritti meno di 10 casi. Sono state osservate anche anomalie dei dermatoglifi, ritardo della crescita e brachicefalia. La trasmissione sembra essere autosomica recessiva o recessiva legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome craniofacciale - sordità

ORPHA3241

MIM: 125230

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra sordità congenita e dismorfismi facciali (asimmetria della faccia,

radice del naso larga con ali piccole). È stata descritta in 2 soggetti (padre e figlia) in una famiglia ebrea. È stata notata anche alopecia transitoria. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome craniofacciale - sordità - mani

ORPHA1529

MIM: 122880

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra un profilo facciale piatto con ipertelorismo, l'assenza congenita dei dotti nasolacrimali, l'ipoplasia del naso con narici a forma di fessure e la sordità neurosensoriale. È stata descritta in una donna e sua figlia. I segni radiologici comprendono l'ipoplasia mascellare, l'ipoplasia o agenesia delle ossa del naso e la deviazione cubitale delle mani. In tutti i casi, lo sviluppo neuropsicologico è normale. Data l'affinità clinica con la sindrome di Waardenburg tipo 1, è stato individuato in questa famiglia un allele mutante del gene *PAX3*. Il gene è stato localizzato su 2q35. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome cranio-facio-cardio-scheletrica

Vedere: Sindrome di Cantu

Sindrome cranio-facio-digito-genitale

Vedere: Sindrome di Harrod

Sindrome CREST

ORPHA90290

MIM: 181750

La sindrome CREST è una forma di sclerosi sistemica cutanea limitata (si veda questo termine). Il nome CREST è un acronimo inglese costituito dai seguenti segni clinici cardinali: calcinosi, fenomeno di Raynaud, disturbo della motilità esofagea, sclerodattilia e telangectasia. La prevalenza è stimata in circa 1/12.500 adulti. Le femmine sono più predisposte a sviluppare la malattia (4 femmine per un uomo affetto). La malattia esordisce di solito tra i 40 e i 50 anni. I pazienti presentano almeno tre dei cinque segni cardinali. Il fenomeno di Raynaud è il segno più comune e spesso il primo segno della malattia. Gli altri segni si presentano qualche anno dopo. Il coinvolgimento cutaneo è limitato alle dita e al viso. La calcinosi interessa principalmente gli arti e le aree intorno alle articolazioni. La sclerodattilia di solito esordisce sulle estremità distali delle dita e il rischio maggiore è rappresentato dalla comparsa di ulcere digitali. Le telangectasie sono principalmente osservate sulle mani, sul viso e sulle labbra. Il disturbo della motilità gastroesofagea è comune e può provocare il reflusso gastroesofageo o persino la disfagia. In circa il 30-40% dei pazienti la TAC del torace rivela una fibrosi polmonare e in circa il 10% dei casi è presente ipertensione arteriosa polmonare. La causa esatta della sindrome CREST non è nota. La malattia è dovuta a una reazione autoimmune che provoca una sovrapproduzione di collagene. In alcuni casi, la malattia si associa all'esposizione ad agenti chimici (silice, solventi, idrocarburi ecc.). La diagnosi si basa sui segni clinici tipici e sull'individuazione della microangiopatia con megacapillari mediante capillaroscopia. Gli esami del sangue mostrano la presenza di autoanticorpi anticentromeri tipici. L'entità della malattia è valutata mediante TAC, elettrocardiogramma, ecocardiografia, radiografia delle mani e fibroscopia esofagea e gastrica, se necessaria. Le diagnosi differenziali si pongono con la sindrome di Sharp, il lupus eritematoso sistemico, la sindrome da antifosfolipidi e la poliartrite nodosa (si vedano

questi termini). La presa in carico è principalmente sintomatica. Il fenomeno di Raynaud può essere trattato con gli inibitori dei canali del calcio. Per il reflusso gastrico sono utili gli inibitori della pompa a protoni. Può essere necessaria la resezione chirurgica della calcinosi, se grave. È necessario un follow-up regolare dei pazienti con il ricorso precoce a un' esplorazione polmonare funzionale e a un'ecocardiografia. Sono necessarie basse dosi di corticosteroidi associate ad agenti immunosoppressori in caso di coinvolgimento cutaneo recente e grave o in caso di fibrosi polmonare progressiva. In caso di ipertensione arteriosa polmonare sono somministrati vasodilatatori polmonari. La prognosi della sindrome CREST è relativamente buona su un decorso lungo della malattia (>10 anni). Tuttavia, l'ipertensione arteriosa polmonare può creare delle complicazioni (in circa il 10% dei casi), peggiorando la prognosi. Può presentarsi in alcuni pazienti una fibrosi polmonare grave. *Autore: Prof. E. Hachulla (luglio 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome criptoftalmia - sindattilia

Vedere: Sindrome di Fraser

Sindrome C-simile

ORPHA97297

MIM: 605039

La sindrome C-simile è caratterizzata da ritardo di crescita prenatale (IUGR), difficoltà di accrescimento, dismorfismi facciali (suture metopiche prominenti, nevo flammeo sulla fronte, bassa attaccatura dei capelli sulla fronte e sulle tempie con irsutismo, guance paffute, rime palpebrali oblique verso l'alto, esoftalmo, ipertelorismo, labio - palatoschisi, retrognazia e orecchie a bassa attaccatura), deformità in flessione dei gomiti e dei polsi, camptodattilia, deviazione ulnare delle dita, anomalie dei piedi e grave ritardo dello sviluppo. Sono stati descritti meno di 20 casi. Sebbene la maggior parte dei casi descritti sia sporadica, è stata riportata anche una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome C - trigonocefalia

Vedere: Sindrome C

Sindrome cuore-mano

Vedere: Sindrome di Holt-Oram

Sindrome da acanthosis nigricans iperandrogenica insulino-resistente

Vedere: Sindrome HAIR-AN

Sindrome da aneuploidia variegata in mosaico

ORPHA1052

MIM: 257300

L'aneuploidia variegata in mosaico (MVA) è una rara forma di predisposizione alla non disgiunzione mitotica, che si estrinseca con un'elevata percentuale di cellule aneuploidi. È una malattia a trasmissione autosomica recessiva, nella quale l'aneuploidia si estrinseca soprattutto come monosomia o come trisomia. Possono essere interessati diversi cromosomi e tessuti di uno stesso soggetto e la percentuale delle cellule aneuploidi è di solito superiore al 25%. Nel 2002 erano noti 14 casi di MVA. Il fenotipo è caratteristico con microcefalia gra-

ve, ritardo di crescita, lievi dismorfismi, difetti oculari e ritardo mentale. Il rischio di tumore è elevato; sono stati descritti alcuni pazienti con rabdiomiosarcoma, tumore di Wilms e leucemia. In 5 famiglie con MVA sono state identificate mutazioni troncanti e missenso nel gene BUB1B. Questo gene codifica per BUBR1, una proteina chiave nel controllo del fuso mitotico. Questi dati indicano che le mutazioni in un gene che controlla il fuso mitotico sono correlate con la MVA. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome da aneuploidia variegata in mosaico (gene BUB1B)

Università degli Studi di Pavia, PAVIA
Pr. ZUFFARDI Orsetta

Sindrome da anomalie facciali e troncoconali

Vedere: Monosomia 22q11

Sindrome da anomalie mammarie e degli arti

ORPHA69085

MIM: 603543

La sindrome da anomalie mammarie e degli arti è una malattia rara che appartiene al gruppo delle displasie ectodermiche. Sono stati descritti meno di 50 casi. Dal punto di vista clinico, la sindrome è caratterizzata da gravi difetti delle mani e dei piedi e da ipoplasia/aplasia delle ghiandole mammarie e dei capezzoli. L'espressione clinica è estremamente variabile. Le persone meno colpite presentano atelia isolata. Possono essere presenti le tre forme principali di difetti degli arti (assenza, duplicazione, difetti di fusione/separazione), oppure una loro associazione. I difetti degli arti possono presentare gravità variabile, con differenze interindividuali e anche nei due emilati (mani/piedi) della stessa persona. Più rare sono l'atresia dei dotti lacrimali, la displasia delle unghie, l'ipoidrosi, l'ipodonzia (agenesia di uno o più denti), le fistole preauricolari, la palatoschisi con o senza urola bifida. Non sono interessati i capelli e la cute. La malattia si trasmette come carattere autosomico dominante ed è dovuta alla mutazione con perdita di funzione negli esoni 13 e 14 del gene TP63 mappato nella regione subtelomerica del cromosoma 3 (3q27). È presente una significativa correlazione fenotipo-genotipo in tutte le sindromi causate dalla mutazione di questo gene, che è responsabile anche di altre sindromi da displasia ectodermica (ectrodattilia/displasia ectodermica/labiopalatoschisi, sindrome EEC; la sindrome ADULT; la sindrome di Hay-Wells; la sindrome di Rapp-Hodgkin) e di alcuni casi di schisi delle mani e dei piedi. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome ulnare-mammaria, una malattia a trasmissione autosomica dominante causata dalle mutazioni nel gene TBX3 e caratterizzata da anomalie dell'ulna, polidattilia postassiale, atresia anale, anomalie genitourinarie, ipoidrosi e ipoplasia mammaria. La terapia è condizionata dal quadro clinico. La chirurgia può correggere le malformazioni dei piedi e delle mani, per migliorarne la funzione e l'aspetto estetico. La prognosi è buona e le attese di vita sono normali. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome anomalie mammarie e degli arti

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO
Pr. FERRERO Giovanni Battista, Pr. RAMENGLI Ugo

Diagnosi molecolare della sindrome anomalie mammarie e degli arti (gene TP63)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica
RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome da antifosfolipidi

ORPHA80

MIM: 107320

La sindrome da antifosfolipidi (APS) è caratterizzata da trombosi venose e/o arteriose, aborti ricorrenti e anticorpi antifosfolipidi. Gli anticorpi antifosfolipidi (anticardiolipina, anti-beta2 GPI, lupus anticoagulans), interagendo con varie proteine della coagulazione, piastrine o con le cellule endoteliali possono contribuire alla patogenesi della malattia. L'incidenza non è nota, comunque la prevalenza degli anticorpi antifosfolipidi nella popolazione generale è bassa (1-4,5%) e aumenta con l'età. I sintomi clinici principali associati all'APS sono la trombosi, l'aborto, la trombocitopenia, i sintomi neurologici, la livedo reticularis e l'anemia emolitica. Gli anticorpi antifosfolipidi sono presenti in circa un terzo dei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES). Elevati titoli di anticorpi anticardiolipina, anticorpi antilupus coagulans e soprattutto anti-beta2 GPI, sono importanti marcatori predittivi dei sintomi clinici della APS nei pazienti con LES. Il trattamento della trombosi è basato su una terapia intensiva a lungo termine con warfarina (rapporto internazionale normalizzato [INR] superiore o uguale a 3). Per il trattamento dell'aborto ricorrente si raccomanda una terapia a basso dosaggio di aspirina (80 mg/die), associata a eparina sottocutanea, non frazionata o a basso peso molecolare. *Autore: Dott. M. Tektonidou (maggio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi immunologica della sindrome da antifosfolipidi
Policlinico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Diagnosi molecolare e biochimica della sindrome da antifosfolipidi

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Sindrome da antisintetasi

ORPHA81

Le sindromi da antisintetasi sono un sottogruppo di malattie infiammatorie idiopatiche, caratterizzate dall'associazione tra la miopatia infiammatoria, la poliartrite, il fenomeno di Raynaud, l'ipercheratosi con fissurazioni e la presenza di anticorpi antisintetasi, tra cui, quello più comune, è l'anti-Jo-1. Sono noti più di 200 casi distribuiti soprattutto nell'Europa meridionale. Colpisce tutte le fasce d'età ed è più comune nelle femmine rispetto ai maschi, con un rapporto 3:2. La miopatia infiammatoria interessa di solito i polmoni; soprattutto a livello interstiziale; può essere grave nella fase iniziale, oppure progressiva. All'inizio si manifesta con tosse secca e dispnea. La miosite è una caratteristica costante, ma la sua gravità varia e può essere secondaria al coinvolgimento polmonare. In alcuni casi la miosite si associa a disfagia. L'interessamento articolare varia a seconda della poliartralgia, che è il segno più comune. Il fenomeno di Raynaud si riscontra soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, ma raramente in forma grave. La febbre e le lesioni ipercheratosiche fanno parte del quadro clinico. L'interazione tra gli enzimi che acetilano i tRNA e alcuni virus, che utilizzano questi enzimi quando replicano nelle cellule dell'ospite, può causare la produzione di anticorpi antisintetasi, che sono la causa della malattia. Tra i sette anticorpi noti, l'anti-Jo-1 è il più comune. In base alla diagnosi clinica, è necessario effettuare un esame sistematico dell'anti-Jo-1 utilizzando il test di immunofluorescenza indiretta. L'individuazione degli anticorpi anti-Jo-1 deve essere seguita dall'esame clinico, per verificare il coinvolgimento polmonare, sia valutando la funzione respiratoria (FRE), sia eseguendo una TAC ad alta risoluzione, che è raccomandata alla prima diagnosi. La diagnosi differenziale si pone in particolare con l'artrite reumatoide e la sclerodermia (si veda questo termine). Le polmoniti da ipersensibilità e le forme gravi di fibrosi polmonare idiopatica (si vedano questi termini), le infezioni respiratorie e le emorragie alveolari devono essere considerate nella diagnosi differenziale delle polmoniti acute associate a febbre. I corticosteroidi possono alleviare i dolori articolari, muscolari e i sintomi generali, comprese alcune patologie polmonari.

I farmaci immunosoppressori sono consigliati nei soggetti resistenti agli steroidi. Le terapie a base di corticosteroidi e di immunoglobuline endovena (IVG) migliorano la resistenza e rafforzano i muscoli della respirazione. La risposta del coinvolgimento polmonare al trattamento non è prevedibile. In alcuni soggetti giovani la progressione della malattia può orientare verso il trapianto polmonare. L'esito della malattia dipende dalla gravità del coinvolgimento polmonare, che in oltre un terzo dei casi può evolvere verso la fibrosi con insufficienza respiratoria. Il trattamento sin dagli stadi iniziali della malattia può ridurre la gravità del decorso e migliorare l'evoluzione. *Autore: Dott. I. Tillie-Leblond (ottobre 2008)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Sindrome da arterie tortuose

ORPHA3342

MIM: 208050

La sindrome da arterie tortuose (ATS) è una malattia rara del tessuto connettivo caratterizzata da tortuosità e allungamento delle arterie medio-grandi con propensione alla formazione di aneurismi, dissecazione vascolare e stenosi delle arterie polmonari. La prevalenza non è nota, ma sono stati descritti meno di 80 casi. Il rapporto maschi/femmine è di 1:1. Il quadro clinico è variabile e dipende dalle arterie interessate. L'esordio di solito avviene durante il periodo neonatale o nella prima infanzia. I difetti cardiovascolari possono causare ipertensione del ventricolo destro, sintomi respiratori acuti, ipertrofia ventricolare e insufficienza cardiaca. I pazienti tendono a formare aneurismi e vanno incontro a episodi ischemici e di dissecazione. Sono caratteristici i dismorfismi (con viso allungato, micrognazia, palato ogivale e naso a becco), cute elastica e iperestensibile, cute lassa, ernie (inguinali, diaframmatiche o iatali), difetti scheletrici, ipermobilità articolare, contratture congenite, cheratocono e ipotonia generalizzata. L'ATS è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene SLC2A10 (20q13.12), che codifica per il trasportatore 10 del glucosio (GLUT10). Sono state descritte finora 18 mutazioni del gene SLC2A10 in 34 famiglie. Il ruolo di GLUT10 nella patogenesi della malattia non è noto, anche se le mutazioni di SLC2A10 con perdita di funzione influenzano probabilmente la biosintesi del proteoglicano, con conseguente disorganizzazione della matrice extracellulare del tessuto connettivo. La diagnosi richiede specifici accertamenti basati sull'ecocardiografia, l'angiografia, l'angiografia con risonanza magnetica (angio-RM) e/o la TAC. Gli esami istologici mostrano lo smembramento delle fibre elastiche dello strato medio della parete arteriosa. L'identificazione di mutazioni nel gene SLC2A10 consente di confermare la diagnosi clinica e di fornire una consulenza genetica mirata, nonché di avere informazioni sulla prognosi. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Loey-Dietz, la sindrome di Ehlers-Danlos di tipo vascolare e la sindrome di Marfan (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale può essere sospettata con l'ecocardiografia e l'ultrasonografia e può essere confermata dalle analisi molecolari prenatali sui villi coriali o sugli amniociti. Nella ATS la gravidanza richiede il monitoraggio intensivo della madre e del feto, il parto cesareo e un trattamento postparto multidisciplinare. Tutti i pazienti necessitano di un follow-up regolare (ECG periodico e RM e/o scansione TAC) e possono trarre benefici dalla chirurgia (sostituzione della radice aortica nel caso di aneurisma aortico e ricostruzione dell'arteria polmonare). La prognosi può essere sfavorevole (con un tasso di mortalità superiore al 12%, di solito prima dei 5 anni). Le principali cause di morte prematura sono l'insufficienza respiratoria, l'ipertrofia ventricolare che causa insufficienza cardiaca, la miocardite e le ischemie che esitano in infarto. *Autore: Prof. M. Colombi (novembre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome da arterie tortuose (gene SLC2A10)

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA

Pr. BARLATI Sergio, Pr. COLOMBI Marina, Dr. MARCHINA Eleonora

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Sindrome da accessi asettici

Vedere: Accessi asettici sensibili ai corticosteroidi

Sindrome da atassia spastica, tipo Beduino

Vedere: Atassia spastica - distrofia corneale

Sindrome da blefarofimosi, tipo Ohdo

Vedere: Sindrome di Ohdo-Madokoro-Sonoda

Sindrome da cilia immobili, tipo Kartagener

ORPHA98861

MIM: 244400

Associazioni

Associazione Italiana Discinesia Ciliare Primaria Sindrome di Kartagener - ONLUS

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Sindrome da craniosinostosi Marfanoide

Vedere: Sindrome di Shprintzen-Goldberg

Sindrome da deficit del trasportatore di glucosio, tipo 1

Vedere: Encefalopatia da deficit di GLUT1

Sindrome da delezione 11p prossimale

Vedere: Sindrome di Potocki-Shaffer

Sindrome da delezione 16p13.3

Vedere: Sindrome di Rubinstein-Taybi

Sindrome da disfunzione dei coni con miopia, legata all'X

ORPHA90001

MIM: 310460

La sindrome da disfunzione dei coni con miopia, legata all'X, è caratterizzata da miopia di grado variabile (grave-moderata), associata ad astigmatismo e deuteranopia. Sono state descritte meno di 10 famiglie. La trasmissione è recessiva legata all'X e il locus è stato mappato in Xq28. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome da disgenesia del tronco cerebrale, tipo Athabaskan

ORPHA69739

MIM: 601536

La sindrome da disgenesia del tronco cerebrale tipo Athabaskan è caratterizzata da sordità, ipoventilazione centrale, paralisi oculare congenita e ritardo di sviluppo. Possono essere presenti anomalie cardiache e paralisi delle corde vocali. Sono stati descritti sei casi. Si ipotizza che la trasmissione sia autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome da dispersione del pigmento

ORPHA26823

MIM: 600510

Le sindromi da dispersione del pigmento corrispondono a depositi di pigmenti dell'iride, che ostruiscono l'angolo irido-corneale e provocano un aumento della pressione endoculare. I depositi di pigmento irideo possono accumularsi in tutte le strutture della camera anteriore dell'occhio, ad esempio sulla superficie anteriore dell'iride, sull'endotelio corneale, dove formano il fuso di Krukenberg, o anche sulla rete trabecolare, sotto forma di banda trabecolare mediana. Il rilascio anomalo di pigmenti è causato dall'abrasione della superficie posteriore dell'iride da parte delle fibre zonulari; perché questo accada, la periferia media deve essere concava posteriormente. Tale concavità si presenta soprattutto nei giovani adulti miopi con camera anteriore profonda. Sono stati individuati numerosi loci genici per le forme familiari di queste sindromi. Se la pressione oculare aumenta per un determinato periodo di tempo, si sviluppa un vero e proprio glaucoma, detto "pigmentato". L'équipe dell'autore effettua uno screening sistematico delle mutazioni dei geni TYRP (tyrosinase related protein 1) e GPNMB (glycoprotein NMB). GPNMB è localizzato sul cromosoma 7q36. Le mutazioni di questi due geni nel topo DBA2/J sono responsabili di un modello murino di sindrome da dispersione del pigmento, associata ad atrofia dello stroma. Sono già state identificate alcune mutazioni patogeniche in uno di questi geni e si sta valutando il ruolo patogenico di alcune varianti nucleotidiche nell'altro gene. *Autore: Dott. M. Abitbol (aprile 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome da dolore parossistico estremo

ORPHA46348

MIM: 167400

La sindrome da dolore parossistico estremo è una malattia rara caratterizzata da una anomala sensazione di dolore. Sono state descritte diverse famiglie. La prevalenza non è nota, ma c'è evidenza che si tratta di una condizione sottodiagnosticata. Insorge nel primo anno di vita con episodi di dolore intenso al retto, in concomitanza con i movimenti intestinali. Spesso si accompagna a convulsioni anossiche riflesse. Inoltre, si manifesta un'alterazione del colore di un emisoma, che può manifestarsi in forma orizzontale, dalla vita in giù, oppure coinvolgere una metà del corpo come nel fenomeno di Arlecchino. I pazienti adulti presentano attacchi analoghi anche se rari. La sintomatologia può essere scatenata da cadute improvvise, liti, attività sessuale e sogni convulsi, ma non dalla defecazione. I bambini più grandi e i pazienti adulti presentano dolore agli occhi e alla mandibola. I pazienti possono manifestare solo alcuni oppure tutti i sintomi. Il dolore parossistico estremo si trasmette con modalità autosomica dominante. In parecchie famiglie è causato da mutazioni nel gene che codifica per il canale del sodio SCN9A, che causano la costante apertura e l'ipereccitabilità del canale stesso. La diagnosi si basa sull'accuratezza dell'anamnesi, sull'esame clinico e sulle indagini EEG, ECG e di conduzione nervosa. Lo screening delle mutazioni del gene SCN9A non è al momento proponibile. La diagnosi differenziale si pone con l'eritemalgia primitiva (si veda questo termine) e l'ipereklessia. In futuro sarà possibile la diagnosi prenatale. Nei bambini è importante trattare la costipazione che è legata alla paura di defecare. Gli attacchi rispondono alla terapia farmacologica con anticonvulsivanti, utilizzata nel trattamento del dolore neuropatico cronico. La carbamazepina, che blocca il canale del sodio, è il più efficace tra questi farmaci. *Autore: Dott. C. Fertleman (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome da encefalopatia mioneurogastrointestinale mitocondriale

ORPHA298

MIM: 603041

La sindrome da encefalopatia mioneurogastrointestinale mitocondriale (MNGIE) è caratterizzata dall'associazione tra alterata motilità gastrointestinale, neuropatia periferica, oftalmoplegia esterna progressiva cronica e leucoencefalopatia. Sono stati descritti poco meno di 100 casi sporadici e familiari. I primi segni clinici di solito compaiono tra i 10 e i 40 anni (molto spesso prima dei 20 anni). I sintomi sono progressivi e il quadro clinico è contraddistinto da gravi disturbi gastrointestinali (crampi, vomito, diarrea, pseudo-ostruzione intestinale, disfagia e gastroparesi), secondari a difetti della motilità intestinale. I disturbi gastrointestinali evolvono gradualmente verso la pseudo-ostruzione, che esita in uno stato cachettico. Il coinvolgimento neurologico comprende l'oftalmoplegia progressiva cronica con o senza ptosi e la neuropatia sensitivo-motoria periferica. La sordità, la retinite pigmentosa e il coinvolgimento cerebellare sono meno frequenti e non sono evocativi della sindrome. I pazienti di solito sono magri e di bassa statura. L'esame morfologico dei muscoli rivela la presenza di una piccola porzione di fibre muscolari con proliferazione mitocondriale (fibre rosse stracciate) o un deficit della citocromo C ossidasi. La sindrome MNGIE è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene TYMP (22q13.32-qter), che codifica per una proteina implicata nella fosforilazione della timidina. Queste mutazioni causano l'assenza completa dell'attività enzimatica, l'accumulo di timidina e di deossiridina nei liquidi corporei e nei tessuti, lo squilibrio nella replica e nella riparazione del DNA mitocondriale, che causa delezioni multiple e, a volte, deplezione parziale. La diagnosi si basa sul dosaggio dell'attività della timidina fosforilasi nei leucociti (assenza di attività nei soggetti sintomatici e riduzione di attività nei soggetti asintomatici eterozigoti) e sull'analisi genetica. Le diagnosi differenziali si pongono con le malattie che presentano fenotipi sovrapponibili alle sindromi MNGIE e MELAS, la MERRF o oftalmoplegia esterna progressiva (PEO; si vedano questi termini), ad esempio i pazienti che presentano sintomi gastrointestinali significativi e alterazioni genetiche sia del DNA mitocondriale (come i geni MT-TL1 o MT-TK con mutazione "MELAS" m.3243A>G o mutazione "MERRF" m.8313G>A), che del gene nucleare POLG, che codifica per la DNA polimerasi gamma (responsabile della replicazione del DNA mitocondriale e implicata nella PEO). La presa in carico è soprattutto sintomatica e prevede il trattamento della pseudo-ostruzione intestinale cronica. La clearance della timidina e della deossiguanosina appare un approccio efficace. L'emodialisi si è dimostrata inefficace, a causa del riaccumulo rapido di composti nell'intervallo tra le sedute. In pochi pazienti è stato effettuato il trapianto del midollo osseo, con risultati promettenti (stabilizzazione del decorso della malattia). La prognosi è sfavorevole a causa della gravità del coinvolgimento digestivo, associato alle infezioni e alla necessità costante di ricorrere all'alimentazione parenterale. *Autore: Dott. A. Lombès (novembre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'encefalopatia mioneurogastrointestinale (gene TTP)

IRCCS Burlo Garofalo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Diagnosi biochimica e molecolare dell'encefalopatia mioneurogastrointestinale, da deficit di timidina fosforilasi (ECGF1)

Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica dell'encefalopatia mioneurogastrointestinale

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali
UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Sindrome da femminilizzazione testicolare

Vedere: Sindrome da insensibilità agli androgeni

Sindrome da geni contigui - sclerosi tuberosa - rene policistico

Vedere: Rene policistico con sclerosi tuberosa, autosomica dominante, tipo 1

Sindrome da insensibilità agli androgeni

ORPHA754

MIM: 300068

La sindrome da insensibilità agli androgeni (IA) è dovuta a una disfunzione del recettore degli androgeni, consistente nel deficit degli androgeni a livello dei tessuti bersaglio. La IA è la causa più frequente di pseudoermafroditismo maschile. Si tratta di una malattia recessiva legata all'X. Gli individui affetti presentano un cariotipo 46,XY, i testicoli sono normalmente differenziati e sviluppati e il fenotipo è femminile o solo parzialmente maschile. Si distinguono due forme cliniche. L'insensibilità completa agli androgeni (ICA) è caratterizzata da un fenotipo femminile senza ambiguità genitale esterna. Le insensibilità parziali agli androgeni (IPA) sono estremamente eterogenee e si associano a un ampio spettro clinico, dal morfotipo quasi femminile fino al maschio sterile, senza ambiguità dei genitali. *Autori: Dott. C. Sultan e Dott. N. Poujol (settembre 2002)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome da insensibilità agli androgeni (gene AR)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA
Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Diagnosi molecolare della sindrome da insensibilità agli androgeni (gene AR)

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della resistenza agli androgeni

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Diagnosi molecolare della sindrome da insensibilità completa o parziale agli androgeni

Ospedale Santa Chiara, PISA
Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome da femminilizzazione testicolare

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi molecolare della sindrome da insensibilità agli androgeni (gene AR)

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI
Pr. PALKA Giandomenico, Pr. STUPPIA Liborio

Diagnosi molecolare della sindrome da femminilizzazione testicolare

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della insensibilità agli androgeni, parziale o completa (gene AR)

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della sindrome da insensibilità agli androgeni (gene AR)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare della sindrome da insensibilità agli androgeni (gene AR)

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome da resistenza agli androgeni (gene AR)

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)
Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi molecolare della sindrome da resistenza agli androgeni (gene AR)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA
Dr. FERLIN Alberto, Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia,
Dr. ZUCCARELLO Daniela

Sindrome da instabilità articolare

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 11

Sindrome da insulino-resistenza, tipo A ORPHA2297

MIM: 610549

La sindrome da insulino-resistenza tipo A appartiene ad un gruppo di sindromi da insulino-resistenza estrema (come il leprecaunismo, le lipodistrofie, la sindrome di Rabson-Mendenhall e la sindrome da insulino-resistenza tipo B; si vedano questi termini) ed è caratterizzata dalla triade iperinsulinemia, acanthosis nigricans (lesione cutanea associata a insulino-resistenza) e iperandrogenismo nelle femmine non in sovrappeso e senza lipodistrofia. Si tratta di una malattia rara, la cui prevalenza non è nota. La diagnosi viene posta di solito nelle donne giovani con segni marcati di iperandrogenismo, ma l'insulino-resistenza e l'acanthosis nigricans possono essere presenti anche nei maschi durante l'infanzia. A volte sono presenti facies acromegalice o crampi muscolari. L'iperinsulinemia, un marcatore biologico dell'insulino-resistenza, spesso si associa a difetti di tolleranza al glucosio nel corso della malattia, quando si instaura il diabete. L'iperandrogenismo associato alla malattia dell'ovaio policistico (si veda questo termine) o all'ipertecosi ovarica porta all'infertilità. In alcuni casi, la sindrome è causata da mutazioni eterozigoti del gene del recettore dell'insulina (INSR; 19p13.3-p13.2), che interessano la regione che codifica per la tirosinchinasi. La trasmissione è autosomica dominante. Sono stati osservati anche casi associati alle mutazioni omozigoti del dominio che lega il recettore dell'insulina. Tuttavia, solo il 15-20% delle femmine con iperandrogenismo, resistenza all'insulina e acanthosis nigricans presenta mutazioni nel gene del recettore dell'insulina. Quando non vengono identificate tali mutazioni, la causa della malattia non è nota e può essere presa in considerazione una sindrome HAIR-AN (si veda questo termine). La diagnosi differenziale si pone con le altre forme di insulino-resistenza estrema, in particolare le sindromi con lipodistrofia (si veda questo termine), nelle quali l'anomalia della riparazione a livello del tessuto adiposo può essere un segno clinico minore. La diagnosi differenziale con la sindrome da insulino-resistenza tipo B si basa sull'assenza degli autoanticorpi antirecettore dell'insulina nei pazienti con la sindrome di tipo A. La terapia si basa sulla

dieta e/o sull'assunzione di farmaci (metformina, glitazone o altri antidiabetici), per ridurre la resistenza all'insulina e trattare il diabete. *Autore: Dott. C. Vigouroux (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome da insulino-resistenza, tipo B ORPHA2298

La sindrome da insulino-resistenza tipo B appartiene ad un gruppo di sindromi da insulino-resistenza estrema (come il leprecaunismo, le lipodistrofie, la sindrome di Rabson-Mendenhall e la sindrome da insulino-resistenza tipo A; si vedano questi termini) e si manifesta in un contesto di disfunzione immunitaria. È una condizione rara che colpisce gli adulti di mezza età, prevalentemente di sesso femminile. Può manifestarsi nell'ambito di una malattia autoimmune ben caratterizzata (come il lupus eritematoso sistemico; si veda questo termine), o di un disturbo immunologico (ad esempio aumento della velocità di sedimentazione, proteinuria, elevati livelli di anticorpi antinucleo o diminuzione dei livelli di alcuni fattori del complemento). La malattia insorge di solito con il diabete insulino-resistente, rapidamente progressivo e non chetonico, insieme ad acanthosis nigricans (tipica lesione cutanea associata all'insulino-resistenza) e irsutismo. Talvolta si osserva ipoglicemia paradossa, che può essere estremamente grave. La sindrome si associa alla presenza nel siero di autoanticorpi diretti contro il recettore dell'insulina. La diagnosi si basa sul quadro clinico, sui risultati delle analisi di laboratorio e sull'individuazione di autoanticorpi diretti contro il recettore dell'insulina nel siero. Il trattamento della malattia autoimmune si basa sull'uso di immunosoppressori non specifici associati a alte dosi di insulina, per cercare di controllare l'iperglicemia. La prognosi dipende dalla malattia autoimmune, ma è sfavorevole nei casi con ipoglicemia (in quanto porta alla morte nel 50% dei casi). *Autore: Dott. C. Vigouroux (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome da iperaccrescimento associato a RNF135

Vedere: Iperaccrescimento - problemi di apprendimento - dismorfismi facciali

Sindrome da ipercoagulazione da deficit di glicosilfosfatidilinositolo ORPHA83639

MIM: 610293

L'associazione tra la tendenza allo sviluppo di trombosi venose e le convulsioni è stata descritta in 2 famiglie non consanguinee. La trasmissione è autosomica recessiva. È causata da una mutazione puntiforme nel gene PIGM, che determina una riduzione della trascrizione di PIGM e blocca la mannosilazione del glicosilfosfatidilinositolo (GPI), con conseguente deficit di GPI parziale ma grave. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome da iperimmunoglobuline E, tipo 2

Vedere: Sindrome iper-IgE, autosomica recessiva

Sindrome da iperimmunoglobulinemia E, autosomica dominante

Vedere: Sindrome iper-IgE, autosomica dominante

Sindrome da iperimmunoglobulinemia E - infezioni ricorrenti

Vedere: Sindrome iper-IgE, autosomica dominante

Sindrome da iperimmunoglobulinemia E, tipo 1

Vedere: Sindrome iper-IgE, autosomica dominante

Sindrome da iperimmunoglobulinemia E, tipo 2

Vedere: Sindrome iper-IgE, autosomica recessiva

Sindrome da iperstimolazione ovarica

ORPHA64739

MIM: 608115

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome da iperstimolazione ovarica (gene FSHR)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)

Dr. BONOMI Marco, Dr. CORDELLA Daniela, Pr. PERSANI Luca

Diagnosi molecolare della sindrome da iperstimolazione ovarica

GENETICLAB Srl, NOVENTA VICENTINA (VI)

Dr. LAPUCCI Cristina

Sindrome da irsutismo anteriore del collo

Vedere: Ipertricosi cervicale anteriore isolata

Sindrome da isotretinoina

ORPHA2305

La sindrome da isotretinoina consiste nell'associazione tra malformazioni causate dall'effetto teratogeno del farmaco *Roaccutane*, commercializzato per il trattamento dell'acne cistica. Il rischio di malformazioni fetali, dopo assunzione orale di isotretinoina durante la gravidanza, è stato stimato nel 20% circa. I bambini affetti possono presentare idrocefalo, microcefalia, malformazioni delle orecchie, difetti cardiaci troncoconali e anomalie degli arti. Questa embriopatia comporta anche un aumento del rischio di aborto spontaneo e di parto prematuro. L'isotretinoina può avere effetti sul profilo comportamentale dei bambini. Il farmaco è disponibile anche in forma di gel a uso locale. Dopo l'applicazione locale, il farmaco e i suoi metaboliti non presentano valori dosabili sul plasma e pertanto non hanno effetto teratogeno. Dato che l'isotretinoina nella sua forma orale ha un'emivita di 50 ore, la maggior parte del farmaco e dei suoi metaboliti vengono eliminati nei primi 10 giorni dopo l'ultima dose. Per motivi di sicurezza si raccomanda la sospensione della terapia almeno un mese prima di tentare una gravidanza. In caso di esposizione inavvertita durante il primo trimestre di gravidanza, la paziente deve essere informata sull'importante rischio teratogeno e, anche nei casi in cui l'ecografia evidenzia una morfologia fetale normale, non possono essere esclusi disturbi comportamentali. In questo caso può essere presa in considerazione l'interruzione della gravidanza. In corso di gravidanza deve essere evitato persino l'uso locale di questo farmaco. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome da megacolon di Goldberg-Shprintzen

ORPHA66629

MIM: 609460

La sindrome da megacolon di Goldberg-Shprintzen è una condizione polimalformativa, caratterizzata dalla malattia di Hirschsprung (megacolon) associata a microcefalia, iperte-

lorismo, palatoschisi sottomucosa, bassa statura e difficoltà dell'apprendimento. È stata descritta in una decina di pazienti maschi e femmine. Alcuni casi presentavano anche capelli radi, fronte sfuggente, sopracciglia rade, telecanto, radice del naso ampia, orecchie grandi, mento appuntito, difetto interventricolare, ipospadia con scroto bifido, sindattilia cutanea tra il II e il III dito delle mani e piedi "a piccozza". La sindrome ha un'eredità autosomica recessiva ed è causata da mutazioni nel gene KIAA1279, localizzato sul cromosoma 10q21.3-q22.1. La diagnosi di megacolon congenito nei primi giorni di vita si basa sulla presenza di una grave costipazione, che si associa alla distensione dell'addome. L'esame istologico su biopsia rettale documenta l'agangliosi del plesso sottomucoso e conferma la diagnosi di malattia di Hirschsprung. Può essere necessaria la colostomia d'urgenza. In alcuni pazienti, l'epilessia si manifesta nei primi mesi. La tomografia computerizzata e la risonanza magnetica cerebrale sono utili per valutare le conseguenze della microcefalia e/o per ricercare le cause dell'epilessia. Si possono riscontrare polimicrogiria (malformazione della corteccia cerebrale caratterizzata da circonvoluzioni piccole e numerose, in presenza di un aumento del numero dei solchi), ventricolomegalia, riduzione del volume parenchimale (atrofia o ipoplasia cerebrale, in particolare della sostanza bianca), corpo calloso sottile e ipoplasico e alterazioni diverse della corteccia cerebrale. La consulenza genetica è utile per informare i genitori di un bimbo affetto circa un rischio di ricorrenza del 25% in eventuali future gravidanze. Fino ad oggi non è stata eseguita la diagnosi prenatale anche se, dopo la nascita di un affetto, la malattia può essere sospettata in base al riscontro ecografico di microcefalia, ritardo di crescita e/o intestino iperecogeno. In questo caso si dovrebbe effettuare una risonanza magnetica fetale per cercare eventuali anomalie cerebrali. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome da microdelezione 17q21.31

Vedere: Monosomia 17q21.31

Sindrome da neuroacantocitosi di McLeod

ORPHA59306

MIM: 314850

La sindrome da neuroacantocitosi di McLeod (MLS) è una malattia multisistemica caratterizzata da segni neuromuscolari, ematologici e a carico del sistema nervoso centrale in soggetti di sesso maschile. Sono stati descritti circa 150 casi. La malattia ha un esordio tardivo e un'evoluzione lenta. I sintomi neurologici compaiono tra i 20 e i 60 anni. Ogni segno e sintomo può essere isolato o in combinazione variabile. A lungo andare oltre il 95% dei pazienti sviluppa movimenti coreici. Circa il 50% dei pazienti sviluppa una debolezza o un'atrofia muscolare nel corso della malattia. Il 20-40% dei pazienti può presentare alterazioni psichiatriche (disturbo della personalità, ansia, depressione, disturbo ossessivo-compulsivo, bipolare o schizoaffettivo) e crisi epilettiche generalizzate. In quasi tutti i maschi affetti è stata osservata acantocitosi eritrocitaria. Una epatosplenomegalia è presente in circa un terzo dei maschi affetti (in tutti i pazienti sono state riscontrate concentrazioni elevate di creatina fosfochinasi nel siero, con valori che arrivano fino a 4.000 U/L, ma possono essere elevati anche gli enzimi epatici sierici). A lungo termine, fino al 60% dei pazienti può sviluppare sintomi cardiaci (cardiomiopatia dilatativa, fibrillazione atriale e tachiaritmia). La MLS ha un'eredità legata all'X. XK è l'unico gene finora associato alla malattia, nel quale sono state identificate tre mutazioni missenso. Sono stati riscontrati i segni della MLS in alcune femmine eterozigoti. La diagnosi della MLS si basa sui segni clinici ed ematologici: viene suggerita dal riscontro di un aumento degli enzimi epatici e della creatinichinasi e può essere confermata dall'assenza degli an-

tigeni di XK e dalla riduzione degli antigeni Kell negli eritrociti. È disponibile la diagnosi genetica molecolare solo per finalità di ricerca. La diagnosi differenziale si pone con la corea di Huntington, altre sindromi da neuroacantocitosi (ipobetalipoproteinemia tipo 1 e 2, abetalipoproteinemia, corea-acantocitosi, sindrome HARP), la malattia di Wilson e la sindrome di Lesch-Nyhan (si vedano questi termini). La presa in carico richiede un trattamento delle anomalie cardiache, delle crisi epilettiche e dei disturbi psichiatrici. Il coinvolgimento cardiaco, in particolare la tachiaritmia, sembra essere la principale causa di morte prematura per la MLS. Gli antagonisti della dopamina vengono usati per migliorare i disturbi correlati ai movimenti coreici. Deve essere offerto un supporto psicosociale multidisciplinare. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome da neuroacantocitosi di McLeod (gene XK)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. CITTADELLA Rita

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome da occlusione arteriosa di Grange

Vedere: Sindrome di Grange

Sindrome da osteolisi distale, autosomica recessiva

ORPHA2776

MIM: 259610

Questa sindrome consiste in un'osteolisi distale a esordio precoce, con grave riassorbimento a livello delle mani e dei piedi e assenza delle falangi medie e distali. È stata descritta in una coppia fratello-sorella, figli di genitori consanguinei. Erano presenti altri segni clinici come l'ipertrofia muscolare distale, le contratture in flessione, la bassa statura, il deficit cognitivo lieve, con facies caratteristica (ipoplasia mascellare, esoftalmo e punta del naso tozza). La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome da ostruzione dei sinusoidi

Vedere: Malattia veno-occlusiva epatica

Sindrome da persistenza dei dotti mülleriani

ORPHA2856

MIM: 261550

La sindrome da persistenza dei dotti mülleriani (PMDS) è una malattia rara dello sviluppo sessuale (DSD), caratterizzata dalla persistenza dei derivati mülleriani e dalla presenza dell'utero e/o delle tube di Falloppio in soggetti di sesso maschile che, per il resto, appaiono normalmente virilizzati. La prevalenza esatta nella popolazione generale non è nota. Per definizione, tutti i pazienti sono

considerati maschi dal punto di vista genotipico (46,XY) e fenotipico (genitali esterni normalmente virilizzati). I sintomi presenti nei probandi sono il criptorchidismo o l'ernia inguinale. I testicoli sono normalmente differenziati e, in assenza di criptorchidismo persistente, di solito contengono cellule germinali. Tuttavia, i maschi affetti possono essere sterili, dato che spesso i testicoli non sono correttamente collegati con i dotti escretori, a causa dell'aplasia dell'epididimo e della parte superiore dei vasi deferenti. I livelli del testosterone sono di solito normali, a meno che non sia presente degenerazione testicolare. La PMDS è trasmessa come carattere autosomico recessivo. Le analisi genetiche di oltre 100 famiglie hanno rilevato che circa il 45% dei casi sono dovuti alle mutazioni del gene dell'ormone antimülleriano (AMH; 19p13.3). Le mutazioni del gene che codifica per il recettore di AMH (recettore dell'ormone antimülleriano di tipo 2, AMHR2; 12q13) causano oltre il 40% dei casi e circa la metà dei pazienti presenta la stessa mutazione (una delezione di 27 coppie di basi nell'esone 10). La funzione ovarica è normale nelle femmine consanguinee dei maschi affetti, anche se sono necessari ulteriori studi per stabilire se le femmine omozigoti per le mutazioni di AMH e AMHR2 non vadano incontro a menopausa precoce. La PMDS viene di solito scoperta casualmente nel corso di un intervento chirurgico per la correzione del criptorchidismo o di un'ernia inguinale nei maschi con genitali esterni normali. Può essere utilizzato un test ELISA specifico per rilevare i livelli di AMH nel siero, che costituisce un marcatore utile per orientare l'analisi molecolare. Il trattamento è chirurgico e consiste nella dissezione accurata dei derivati mülleriani, che consente di far scendere le gonadi nello scroto. La diagnosi e il trattamento precoci riducono i rischi di degenerazione e di tumore maligno dei testicoli correlati al criptorchidismo persistente. La funzione sessuale è normale, ma la fertilità è spesso compromessa, anche nei pazienti trattati. È stata osservata ernospemia nei pazienti più anziani, ma in generale la presenza dei derivati mülleriani non è di per sé dannosa. *Autore: Dott. J.Y. Picard (gennaio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome da persistenza dei dotti mülleriani (gene AMH)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Diagnosi molecolare della sindrome da persistenza dei dotti mülleriani (gene AMH)

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)

Dr. GENTILE Mattia

Sindrome da regressione testicolare (TRS)

Vedere: Agenesia gonadica XY

Sindrome da resistenza agli androgeni

Vedere: Sindrome da insensibilità agli androgeni

Sindrome da resistenza agli estrogeni

ORPHA785

MIM: 133430

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome da resistenza agli estrogeni

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Sindrome da resistenza all'ormone della crescita

ORPHA181393

La sindrome da resistenza all'ormone della crescita (GHIS) ingloba un gruppo di malattie caratterizzate da statura molto bassa, associata a concentrazioni elevate o normali di ormone della crescita (GH), che non rispondono alla somministrazione

di GH esogeno. La GHIS comprende il ritardo della crescita da deficit di IGF-1, il ritardo della crescita da resistenza a IGF-1, la sindrome di Laron, la bassa statura da deficit di STAT5b e il deficit primitivo della subunità labile agli acidi (ALS) (si vedano questi termini). Sono stati descritti finora solo pochi casi di deficit di IGF-1, di resistenza a IGF-1, di deficit di STAT5B e di ALS, e più di 250 casi di sindrome di Laron. I due sessi sono interessati in ugual misura. La crescita intrauterina e i parametri auxologici alla nascita sono inferiori alla norma. La crescita postnatale è rallentata. Sono comuni i dismorfismi facciali che comprendono la microcefalia, le labbra superiori sottili e quelle inferiori anteverse, la micrognazia. In alcuni casi sono stati descritti crescita sproporzionata, ritardo dello sviluppo motorio e pubertà ritardata. I giovani adulti possono essere obesi. Lo sviluppo cognitivo varia tra l'intelligenza normale e il ritardo mentale. Nonostante tutti i pazienti condividano la bassa statura e i segni biochimici caratteristici dell'insensibilità al GH, essi presentano quadri clinici eterogenei, a seconda dei geni coinvolti. È stato descritto un deficit immunitario in alcuni soggetti con deficit di STAT5b. È stata descritta sordità in alcuni pazienti con deficit di IGF-1. La GHIS è dovuta alle mutazioni del gene del recettore dell'ormone della crescita (GHR) (sindrome di Laron) o a difetti postrecettoriali, causati dalle mutazioni dei geni IGF-1 (deficit di IGF-1 e resistenza a IGF-1), IGFALS (bassa statura da deficit primitivo di ALS) o STAT5B (deficit di STAT5b). La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sul quadro clinico e sui dati biologici. I test ormonali rivelano concentrazioni normali o elevate di GH nel siero. I livelli di proteina legante l'ormone della crescita (GHBP) e di IGF-1 dipendono dalle mutazioni che causano la malattia. I livelli di IGF-1 sono bassi nei difetti di GHR, deficit di STAT5b, IGF-1 e ALS ed elevati in presenza di resistenza a IGF-1. I livelli di GHBP sono bassi nel caso delle mutazioni del dominio extracellulare di GHR e normali nel caso delle mutazioni del dominio intracellulare di GHR o dei difetti postrecettoriali. I livelli di IGF-BP 3 sono bassi nel deficit di GHR, STAT5b e ALS, e normali nel deficit di IGF-1. I livelli di ALS sono bassi nel deficit di ALS. È necessario effettuare test genetici per ottenere una diagnosi eziologica precisa. La diagnosi differenziale si pone con il deficit di IGF-1 secondario a problemi alimentari o a malattie pediatriche croniche. Deve essere offerta la consulenza genetica ai genitori di un soggetto affetto prima di una successiva gravidanza, per informarli sui rischi e sui metodi diagnostici disponibili. La presa in carico ha lo scopo di facilitare la crescita e, fatta eccezione per la resistenza all'IGF-1, prevede un trattamento con iniezioni quotidiane di mecasermina, un IGF-1 umano ricombinante, e una dieta con un adeguato apporto calorico. Nell'agosto 2005, la mecasermina ha ottenuto dall'Unione Europea la designazione di farmaco orfano. Non esiste un trattamento in grado di guarire o prevenire la malattia. Con l'età può evidenziarsi l'osteoporosi. I pazienti possono presentare obesità, ipercolesterolemia, resistenza all'insulina, intolleranza al glucosio e persino il diabete di tipo 2. *Autore: Prof. J. Léger (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome da rigonfiamento apicale

Vedere: Cardiomiopatia di Tako-Tsubo

Sindrome da rosolia congenita

ORPHA290

La sindrome da rosolia congenita (CRS) comprende un insieme di anomalie che un neonato può presentare in seguito all'infezione materna e alla conseguente infezione fetale da virus della rosolia. In Francia, la prevalenza alla nascita di CRS si è ridotta a meno di un caso su 100.000 nati vivi nel 2002. Le patologie principali dovute all'infezione congenita da virus della rosolia sono la sordità neurosensoriale (alte-

razione dei potenziali evocati acustici del tronco encefalico), che può peggiorare dopo la nascita, difetti agli occhi (come la cataratta), patologie cardiovascolari, danni all'encefalo (che si verificano solo in seguito ad infezioni tra la terza e la sedicesima settimana di gravidanza) che possono causare un ritardo mentale da lieve a grave, microcefalia e diplegia spastica, prematurità e basso peso alla nascita. Le malformazioni strutturali maggiori sono rare. La diagnosi prenatale dell'infezione fetale deve essere fatta in caso di contatto della donna gravida con un paziente infetto, con o senza malattia in fase eruttiva. Se la donna non è stata vaccinata di recente, l'infezione primaria da virus della rosolia è sicura in caso di: 1) aumentati livelli di IgG nel sangue o sieroconversione con IgM sopra la soglia di positività; 2) bassa avidità delle IgG; 3) identificazione delle IgM nel sangue del feto (è possibile ottenere un campione di sangue fetale solo dopo la ventiduesima settimana di gestazione); 4) identificazione del genoma del virus nel liquido amniotico per amplificazione genica; 5) presenza di IgM specifiche nel sangue del neonato o in altri campioni prelevati dal feto/neonato. In caso di diagnosi prenatale positiva, la sindrome completa da rosolia congenita è comune quando l'infezione materna si è verificata durante i primi due mesi di gestazione. Fino alla dodicesima settimana di gravidanza, circa l'80% dei feti esposti risultano affetti, mentre tra la dodicesima e la sedicesima settimana risulta affetta circa la metà dei feti esposti. Nel corso di quest'ultimo periodo di gestazione, la sordità è la più comune anomalia riscontrata; sembra che gli altri difetti e il ritardo di crescita si verifichino solo in seguito all'esposizione durante il primo trimestre. Le anomalie congenite e il ritardo di crescita sono rare dopo la sedicesima settimana di gravidanza. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare di embriopatia da citomegalovirus, toxoplasmosi, rosolia, herpes virus
LABOGEN S.a.S., CATANIA

Dr. GRILLO Agata

Associazioni

ANIGESCP - Associazione Nazionale Italiana Genitori di Sorciecchi Pluriminatori
AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome da rotture cromosomiche di Berlino

Vedere: Sindrome da rotture cromosomiche, tipo Nijmegen

Sindrome da rotture cromosomiche, tipo Nijmegen

ORPHA647

MIM: 251260

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Nijmegen

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi citogenetica della sindrome di Nijmegen

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. PECILE Vanna

Diagnosi molecolare della sindrome di Nijmegen

A.O. S. Andrea, ROMA

Pr. CHESSA Luciana, Dr. LULLI Patrizia, Dr. PIANE Maria

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di Nijmegen (gene NBN)

Università degli Studi di Pavia, PAVIA

Pr. MARASCHIO Paola

Diagnosi citogenetica della sindrome di Nijmegen

P.S.I. "Elena d'Aosta", NAPOLI

Dr. ZATTERALE Adriana

Diagnosi citogenetica della sindrome di Nijmegen

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di Nijmegen (gene NBS1)

Università degli Studi di Roma "Roma Tre", ROMA

Pr. TANZARELLA Caterina

Diagnosi citogenetica della sindrome di Nijmegen

Università degli Studi di Catania, CATANIA

Pr. MATTINA Teresa, Pr. PAVONE Lorenzo

Diagnosi citogenetica della sindrome di Nijmegen

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Sindrome da scomparsa dei testicoli

Vedere: Agenesia gonadica XY

Sindrome da stanchezza cronica

ORPHA1983

La sindrome da stanchezza cronica è caratterizzata da stanchezza persistente e grave che origina da una causa indeterminata. Non è una malattia rara: la prevalenza è stimata tra 0,4 e 1%. La sindrome è più comune nelle femmine rispetto ai maschi (rapporto femmina/maschio 4:1). Si presenta di solito nei soggetti adulti di 20-40 anni. I pazienti lamentano una stanchezza disabling che non migliora con il riposo e si aggrava con l'attività fisica e mentale. Sono comuni i problemi della concentrazione e della memoria. Alcuni pazienti non sono in grado di continuare le loro attività occupazionali. I pazienti spesso presentano anche sintomi virali, come febbre, mal di gola, cefalea e debolezza muscolare generale che si può associare a mialgie e artralgie. La malattia può portare alla depressione. L'eziologia non è nota, ma la malattia potrebbe avere un'origine multifattoriale. Possono essere implicati nell'eziologia altri agenti infettivi o virali, il deficit del sistema immunitario e gli squilibri ormonali. La sindrome da stanchezza cronica viene diagnosticata per esclusione. Possono essere utili l'emocromo, le altre analisi del sangue e del siero e i test di funzionalità tiroidea. La diagnosi è possibile se sono presenti quattro o più dei seguenti sintomi, per almeno sei mesi: difficoltà della memoria o della concentrazione, mal di gola, dolore ai linfonodi ascellari o cervicali, dolore muscolare, dolori articolari multipli senza arrossamento o gonfiore, cefalee di natura insolita e spesso gravi, sonno che non consente di riposare e malessere dopo un esercizio prolungato. Le diagnosi differenziali si pongono soprattutto con i tumori maligni, le malattie renali ed epatiche, i difetti ormonali e alcune malattie autoimmunitarie. Deve essere esclusa anche la depressione, in quanto l'80% dei casi di stanchezza di origine non nota corrisponde in realtà a un quadro depressivo. La presa in carico comprende gli antidepressivi e i farmaci antinfiammatori non steroidei a basso dosaggio. È consigliata un'attività fisica moderata. La terapia cognitivo-comportamentale può portare benefici. Circa il 50% dei pazienti si rimette entro 5 anni dalla comparsa dei sintomi iniziali della malattia. Tuttavia, la sindrome da stanchezza cronica spesso ha un decorso ciclico. *Autore: Prof. P-Y. Hatron (aprile 2009)*.

Associazioni

AICFS - Associazione Italiana Sindrome da Stanchezza Cronica - ONLUS

Associazione Nazionale Fibromialgia Stanchezza Cronica

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Sindrome da tricoressi nodosa

Vedere: Sindrome di Pollitt

Sindrome da trigonocefalia di Opitz

Vedere: Sindrome C

Sindrome degli opercoli anteriori bilaterale

Vedere: Sindrome di Foix-Chavany-Marie

Sindrome degli pterigi multipli, forma letale

ORPHA33108

MIM: 253290

La sindrome degli pterigi multipli letale (LMPS) è una delle numerose malattie caratterizzate da pliche cutanee multiple, che limitano la mobilità delle articolazioni, e da anomalie congenite che coinvolgono la testa, il collo, il viso, le vertebre e i genitali. È stata dimostrata una eterogeneità di queste sindromi, man mano che è aumentata l'attenzione nell'eseguire autopsie complete sui feti abortiti e sui nati morti. La LMPS deve essere differenziata dalla sindrome letale da pterigio popliteo (sindrome di Bartsocas Papas), nella quale gli pterigi sono confinati alla regione poplitea, e dalle forme non letali, come la sindrome da pterigi multipli, la sindrome da pterigio popliteo e la sequenza da acinesia fetale o sindrome di Pena-Shokeir tipo 1. La LMPS è caratterizzata da difetto di crescita a esordio prenatale, pterigi in diverse regioni (mento, sterno, caviglie, regione cervicale, ascellare, omero-ulnare, crurale e poplitea), e contratture in flessione, che causano una grave artrogriposi. L'edema sottocutaneo può estrinsecarsi semplicemente con una cute lievemente edematosa o addirittura con idrope fetale e igroma cistico, ipoplasia polmonare e oligoidramnios. Le anomalie facciali comprendono l'ipertelorismo, l'epicanto, l'appiattimento della radice del naso, la microretrognazia e la microstomia, le rime palpebrali oblique verso il basso e verso l'esterno, i dismorfismi delle orecchie che hanno un impianto basso, la schisi del palato. Sono state descritte altre anomalie come il torace stretto, il criptorchidismo, l'ipoplasia delle creste cutanee e, occasionalmente, l'emangioma centrofrontale, la malrotazione intestinale, l'ipoplasia cardiaca, l'ernia diaframmatica, l'uropatia ostruttiva, la microcefalia e l'ipoplasia cerebellare e pontina. In una coppia di fratelli con LMPS è stata descritta ipertermia maligna, come complicazione principale prima della morte. Le radiografie fetali permettono di identificare due forme distinte: una con fusione vertebrale e una con fusioni ossee congenite. Nella prima si osserva la fusione dei processi spinosi delle vertebre; gli arti sono molto corti e tozzi con fusione della cartilagine epifisaria delle ossa lunghe (omero-ulnare o radio-ulnare). Nella forma con fusioni ossee congenite, gli arti sono sottili e le masse muscolari di volume ridotto; le cartilagini del femore e della tibia sono fuse, ma la loro modellatura è normale. Nel complesso sono stati descritti 47 feti con LMPS in 28 famiglie, 28 feti erano maschi e 19 femmine. Quattordici delle 28 famiglie avevano solo maschi affetti, comprese 5 con più maschi affetti. Quattro feti maschi affetti, in una famiglia con genitori non consanguinei, hanno suggerito l'esistenza di una forma di LMPS recessiva legata all'X, mentre in precedenza questa era stata considerata una condizione autosomica recessiva. Dopo la nascita di un primo paziente, la diagnosi prenatale è possibile in quasi tutte le gravidanze nel secondo trimestre, in base al riscontro di igroma cistico e di idrope. In assenza di un caso indice, la diagnosi può essere fatta più tardivamente, nel corso della gravidanza. In considerazione della letalità di questa malattia, può essere proposta l'interruzione della gravidanza. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (luglio 2005)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome dei capelli a bambù

Vedere: Sindrome di Netherton

Sindrome dei capelli caduchi in anagen

ORPHA168

MIM: 600628

La malattia dei capelli caduchi in anagen è una malattia ereditaria che colpisce le persone bionde o bionde-scure,

con occhi azzurri, in particolare le femmine. La trasmissione sembra essere autosomica dominante, a penetranza variabile. I capelli si strappano con facilità, senza dolore, ma ricrescono subito. L'esame delle radici mostra il 98-100% dei capelli in anagen, che appaiono distrofici, privi di guaina epiteliale esterna. L'esame del fusto pilifero rivela un solco longitudinale e una sezione trasversale grossolanamente triangolare. La malattia è secondaria alla cheratinizzazione prematura della guaina epiteliale interna. Non è disponibile nessun trattamento e la tendenza alla caduta dei capelli regredisce dopo la pubertà. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome dei capelli crespi

Vedere: Malattia di Menkes

Sindrome dei capelli fragili, tipo Amish

Vedere: Sindrome BIDS

Sindrome dei capelli fragili, tipo Sabinas

ORPHA3123

MIM: 211390

La sindrome dei capelli fragili tipo Sabinas è una forma di tricotiodistrofia non fotosensibile, caratterizzata da capelli fragili, displasia neuroectodermica e basso contenuto di zolfo nei capelli. I capelli mostrano cuticola ridotta e cortecchia apparentemente collassata. In alcuni pazienti è presente onicodistrofia. È una condizione a trasmissione autosomica recessiva. Alcuni autori suggeriscono che la sindrome dei capelli fragili tipo Sabinas, la sindrome di Pollitt e la sindrome dei capelli fragili tipo Amish rappresentino la stessa condizione. *Autori: Dott. A. Rossi e Dott. Cantisani (maggio 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome dei capelli non pettinabili

ORPHA1410

MIM: 191480

La sindrome dei capelli non pettinabili è una rara anomalia della struttura dei capelli a penetranza variabile. Può manifestarsi per la prima volta tra i 3 mesi e i 12 anni di vita. La quantità dei capelli è normale e di solito il loro colore è biondo-argento o giallo paglierino. Hanno un aspetto arruffato, che vanifica ogni tentativo di lisciarli. L'anomalia strutturale di base è una scanalatura longitudinale dei capelli, che perciò, in sezione trasversale, appaiono triangolari o a forma di rene. Le persone affette hanno spesso un'anamnesi familiare negativa, sebbene la stessa anomalia dei capelli possa essere presente in soggetti asintomatici della famiglia utilizzando la microscopia elettronica a scansione. Per manifestarsi a livello clinico, il 50% dei capelli deve presentare questa anomalia strutturale. Un miglioramento spontaneo si verifica spesso nella tarda infanzia. Sono stati anche descritti capelli scanalati in associazione con segni di displasia ectodermica, che sono un segno costante, anche se meno evidente, nella sindrome da perdita dei capelli in anagen. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante. La rigidità dei capelli non pettinabili è stata spiegata dalla loro forma triangolare sulle sezioni trasversali. È stato suggerito che questa anomalia origini da una prematura cheratinizzazione della guaina interna della radice. La diagnosi viene sospettata all'esame clinico e confermata con l'osservazione al microscopio dei capelli. *Autore: Dott. R. Trüb (settembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome dei linfociti nudi, tipo 2

Vedere: Immunodeficienza da deficit di espressione delle molecole HLA di classe 2

Sindrome del bambino rigido

Vedere: Iperekplexia ereditaria

Sindrome del cancro ereditario della mammella e dell'ovaio

ORPHA145

MIM: 114480

Il cancro della mammella (BC) è la neoplasia più frequente nelle donne e rappresenta il 25% di tutti i nuovi casi di tumore. La maggior parte dei BC è sporadica, mentre il 5-10% è dovuto a una predisposizione ereditaria. Le mutazioni autosomiche dominanti in due geni, BRCA1 e BRCA2, causano probabilmente la maggior parte dei casi familiari di BC ad esordio precoce e/o di tumore ovarico (OC) e il 3-4% di tutti i BC. La prevalenza delle mutazioni germinali di BRCA è stata stimata intorno a 1/1.600 donne nella popolazione generale. Il rischio di sviluppare nell'arco della vita un BC ereditario (HBC) e/o un OC può raggiungere l'80%. Ogni specifica mutazione nel gene che conferisce suscettibilità al BC comporta una gravità della malattia e un'età di esordio molto variabili, sia a livello intrafamiliare che interfamiliare, suggerendo il coinvolgimento di altri fattori genetici e non genetici. L'HBC non si associa a un quadro clinico specifico e la diagnosi si basa su alcune caratteristiche: 1) elevato numero di persone affette nello stesso ramo della famiglia (materno o paterno); 2) esordio precoce; 3) elevata frequenza di lesioni bilaterali; 4) associazione con il tumore ovarico (a tutte le età); 5) presenza di BC nei maschi. I test genetici consentono di definire la diagnosi molecolare e di stabilire linee guida per migliorare la presa in carico delle persone ad elevato rischio di BC e/o OC. Le strategie della presa in carico comprendono il monitoraggio, eventuali interventi chirurgici, la chemioprevenzione, mentre il trattamento ottimale del BC o dell'OC nelle persone che portano le mutazioni nei geni-malattia è ancora in discussione. Sono in corso studi di coorte nei portatori di mutazioni di BRCA1 e BRCA2, con l'auspicio che possano contribuire a sviluppare strategie di prevenzione del cancro. *Autore: Dott. A. Chompret (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della predisposizione al cancro della mammella familiare (geni BRCA1 e BRCA2)

Biodiversity, BRESCIA

Dr. ALBAROSA Ruth, Dr. MANTERO Giovanni

Diagnosi molecolare del cancro familiare della mammella (geni BRCA1 e BRCA2)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare del cancro della mammella e dell'ovaio

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, PISA

Dr. CALIGO Maria, Sig.ra FALASCHI Elisabetta

Diagnosi molecolare della predisposizione al cancro della mammella familiare (geni BRCA1 e BRCA2)

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI

Pr. PALKA Giandomenico, Pr. STUPPIA Liborio

Diagnosi molecolare del cancro della mammella familiare (geni BRCA1 e BRCA2)

Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati, AVELLINO

Dr. POLICE Maria Adalgisa

Diagnosi molecolare del cancro della mammella familiare (geni BRCA1 e BRCA2)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della predisposizione al cancro della mammella e dell'ovaio (geni BRCA1 e BRCA2)

IRST - Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei Tumori, MELDOLA (FC)

Dr. CALISTRI Daniele, Dr. DANESI Rita, Dr. ZAMPIGA Valentina

Diagnosi molecolare della predisposizione al cancro della mammella familiare (geni BRCA1 e BRCA2)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, PARMA

Dr. BORTESI Beatrice, Dr. CAPELLETTI Marzia, Pr. NERI Taura Maria

Diagnosi molecolare della predisposizione al cancro della mammella familiare (geni BRCA1 e BRCA2)

Azienda Ospedaliera "Infermi", RIMINI

Dr. BAGLI Laura, Dr. INNOCETA Anna Maria, Pr. RAVAIOLI Alberto

Diagnosi molecolare del cancro della mammella familiare (geni BRCA1 e BRCA2)

Centro di Riferimento Oncologico, AVIANO (PN)

Dr. QUAIÀ Michele, Dr. VIEL Alessandra

Diagnosi molecolare della predisposizione al cancro della mammella familiare (geni BRCA1 e BRCA2)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare del cancro della mammella familiare

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario

Diagnosi molecolare della predisposizione al cancro della mammella e dell'ovaio (geni BRCA1 e BRCA2)

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare del cancro della mammella familiare

Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro - IST, GENOVA

Dr. VARESCO Liliana

Diagnosi molecolare della predisposizione al cancro della mammella familiare (geni BRCA1 e BRCA2)

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA

Dr. CAVALLI Pietro, Dr. RIBOLI Barbara

Diagnosi molecolare della predisposizione al cancro della mammella (geni BRCA1 e BRCA2)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare con analisi di mutazione germinale della sindrome di suscettibilità ereditaria al cancro della mammella e dell'ovaio (geni BRCA1 e BRCA2)

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Pr. CAPELLA Carlo, Dr. FURLAN Daniela, Dr. TIBILETTI Maria Grazia

Diagnosi molecolare del cancro della mammella familiare (geni BRCA1, BRCA2 e PALB2)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. PAPI Laura

Diagnosi molecolare della predisposizione al cancro della mammella e dell'ovaio familiare (geni BRCA1 e BRCA2)

Istituto Oncologico Veneto IRCCS, PADOVA

Pr. D'ANDREA Emma, Dr. MENIN Chiara, Dr. MONTAGNA Marco

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome del corno occipitale

ORPHA198

MIM: 304150

La sindrome del corno occipitale è una malattia della matrice extracellulare, associata a sintomi cutanei e scheletrici. Si trat-

ta di una malattia rara la cui incidenza non è nota. Sebbene i segni della sindrome possano presentarsi sin dalla nascita, l'esordio è variabile e non tutti i sintomi sono presenti. Questa sindrome è una variante allelica della sindrome di Menkes (si veda questo termine), ma di gravità minore. La sintomatologia cutanea comprende l'iperestensibilità, la fragilità vascolare e le cicatrici atrofiche. La sintomatologia scheletrica comprende le esostosi occipitali palpabili ("corni"), e l'iper mobilità articolare, la brevità delle clavicole e il loro allargamento nella porzione distale, la lussazione del radio, l'incurvamento delle ossa lunghe, la fusione tarsale, il restringimento della gabbia toracica e l'osteoporosi. Sono stati osservati anche sintomi urinari (diverticoli vescicali e dell'uretra), digestivi (diarrea) e vascolari (varicosità, aneurismi). I segni neurologici sono variabili e spesso non sono gravi; solo di rado è presente un lieve ritardo mentale. La malattia è dovuta alla mutazione di un gene mappato in Xq13.3, ATP7A, che codifica per una proteina del trasporto intracellulare del rame. I sintomi sono secondari a un'alterazione della funzione degli enzimi rame-dipendenti, soprattutto la lisil-ossidasi. La diagnosi si basa sulla misurazione del rame, che è basso nel siero (come la ceruloplasmina) ed elevato nei fibroblasti della cute, e viene confermata dall'individuazione della mutazione. La consulenza genetica permette di identificare le donne portatrici e di effettuare la diagnosi prenatale sui villi coriali. La terapia a base di rame-istidina, per via parenterale, previene la comparsa dei segni neurologici. La prognosi è variabile, e dipende dal livello dell'attività enzimatica residua. La maggior parte dei pazienti raggiunge l'età adulta. *Autore: Dott. M-P. Cordier-Alex (giugno 2006)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome del "Cri du chat"

Vedere: Monosomia 5p

Sindrome del dermoide anulare

Vedere: Dermoide anulare della cornea

Sindrome della costa corta - polidattilia ORPHA1505

Le sindromi della costa corta - polidattilia sono un gruppo di malformazioni ossee caratterizzate da torace stretto e polidattilia (di solito preassiale). La prevalenza di questo gruppo di difetti non è nota. Si tratta di una condizione eterogenea, che comprende la sindrome di Jeune e la sindrome di Ellis-Van Creveld (si vedano questi termini), che non sono letali, e altre condrodisplasie letali come la sindrome di Saldino-Noonan tipo 1, la sindrome di Majewski tipo 2, la sindrome di Verma-Naumoff tipo 3 e la sindrome di Beemer-Langer tipo 4 (si vedano questi termini). Questa classificazione si basa sui segni radiologici. Le malformazioni viscerali sono comuni e sono diverse nelle diverse sindromi. Alcuni casi non sono classificabili in nessuna di queste categorie. Queste sindromi, differenti a livello clinicoradiologico, sono trasmesse come caratteri autosomici recessivi. Sono stati identificati i geni-malattia della sindrome di Ellis-Van Creveld (EVC e EVC2; 4p16) e della sindrome di Jeune, limitatamente a un sottogruppo di pazienti (gene IFT80; 3q25.33). *Autore: Prof. M. Le Merrer (settembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome della cute rugosa

ORPHA2834

MIM: 278250

La sindrome della cute rugosa (WSS) è caratterizzata da una cute rugosa sul dorso delle mani e dei piedi, un numero elevato di pieghe palmari e plantari, una cute addominale rugosa, anomalie scheletriche multiple (lassità articolare, lussazione congenita dell'anca, un ritardo della chiusura della fontanella anteriore, una microcefalia, un ritardo della crescita pre- e postnatale, un ritardo dello sviluppo e dismorfismi facciali (radice del naso larga, rime palpebrali oblique e ipertelorismo). La prevalenza non è nota, anche se finora sono stati descritti circa 30 casi. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo. Anche se l'eziologia non è nota per alcuni pazienti, sono state identificate le mutazioni del gene ATP6V0A2 (12q24.31) in pazienti affetti dalla WSS e in pazienti affetti dalla cutis laxa autosomica recessiva tipo 2 (ARCL2, si veda questo termine). Sebbene il quadro clinico della sindrome della cute rugosa sia meno grave, si sovrappone in modo significativo con quello dell'ARCL2 classica (tipo Debré): questo farebbe ipotizzare che la WSS e l'ARCL2 siano forme differenti della stessa malattia. Inoltre, lo spettro clinico della WSS somiglia molto a quello della gerodermia osteodisplastica (GO) e in parte a quello della sindrome di De Bary (DBS; si veda questo termine). Di recente sono state identificate le mutazioni del gene PYCR1 (17q25.3) in pazienti che mostrano fenotipi sovrapposti (cute rugosa e segni progeroidi) che comprendono l'ARCL2 classica, la WSS, la GO e la DBS. I segni istologici non sono patognomici per la WSS, (essendo le anomalie delle fibre elastiche minime o non specifiche), ma possono permettere di differenziare la WSS dall'ARCL2 e dalla cutis laxa autosomica recessiva tipo 1 (ARCL1; si veda questo termine). Il trattamento è sintomatico. I pazienti affetti dalla WSS hanno una prognosi variabile che dipende dalla mutazione implicata. I bambini che presentano una mutazione del gene ATP6V0A2 sembrano avere una prognosi più favorevole. *Autori: Dott. E. Morava, Dott. M. Guillard, Dott. D.J. Lefebvre e Dott. R.A. Wevers (luglio 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome della deiscenza capillare

ORPHA188

La sindrome della deiscenza capillare è stata descritta per la prima volta da Clarkson nel 1960. È caratterizzata da episodi ricorrenti di ipotensione con emocoagulazione, ipoalbuminemia senza albuminuria ed edema generalizzato. Questi episodi sono dovuti a un aumento della permeabilità capillare, con stravasamento massiccio di plasma, che contiene macromolecole di peso inferiore a 200 kDa e, talvolta, fino a 900 kDa. Sono stati descritti 57 casi; l'età media dei pazienti è 46 anni (varia da 9 a 67). La malattia colpisce entrambi i sessi. Nell'82% dei casi si associa a gammopatia monoclonale, generalmente di classe IgG. Alcuni autori sostengono che questa gammopatia svolga un ruolo nella patogenesi, in assenza di amiloidosi. Ogni episodio è spesso preceduto da un'infezione. La fisiopatologia non è nota, ma si pensa che le citochine (IL-2), i leucotrieni e l'apoptosi endoteliale siano coinvolti nell'iperpermeabilità capillare. Sono stati descritti alcuni casi dopo trattamento con IL-2 ricombinante. Ogni episodio consiste in due fasi: la fase iniziale è quella della deiscenza capillare, che dura da 1 a 4 giorni. I segni clinici comprendono il dolore addominale, la nausea, l'edema generalizzato (a volte responsabile della raddoppiatura) e l'ipotensione, che può esitare in un collasso cardiopolmonare. L'insufficienza renale acuta è dovuta a necrosi tubulare acuta conseguente all'ipovolemia e alla raddoppiatura. La seconda fase è correlata al reclutamento del fluido inizialmente uscito dai vasi. Spesso è presente un

sovraccarico intravascolare con poliuria ed edema polmonare. L'edema può essere più grave per l'integrazione di grandi quantità di liquido nella fase iniziale. Per questo il monitoraggio dei pazienti è essenziale per attivare tempestivamente il trattamento di deplezione (che comprende diuretici o emofiltrazione). La mortalità è stata riportata nel 21% dei 57 casi descritti. Tuttavia, il miglioramento della gestione della sindrome ha recentemente ridotto la sua mortalità. Sono stati tentati alcuni trattamenti profilattici, in particolare terbutalina e teofina, con risultati variabili. I pazienti necessitano di essere monitorizzati per la gammopatia monoclonale, che può evolvere in mieloma multiplo. *Autore: Dott. P. Bartolucci (aprile 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome della facies fetale

Vedere: Sindrome di Robinow, forma dominante

Sindrome dell'amartoma epidermico

Vedere: Sindrome del nevo epidermico

Sindrome dell'amartoma ipotalamico congenito

ORPHA2113

MIM: 241800

La sindrome dell'amartoma ipotalamico congenito (CHHS) è una rarissima condizione, caratterizzata dall'associazione tra amartoma ipotalamico congenito (tumore benigno del cervello composto da tessuto neuronale e gliale maturo) e varie malformazioni craniofacciali, scheletriche e viscerali. Nella maggior parte dei casi, la morte sopraggiunge prima o alcune ore dopo la nascita. L'amartoma ipotalamico e la displasia scheletrica sono segni clinici costanti, mentre sono occasionali le anomalie facciali, cardiache, polmonari, genitourinarie e neurologiche. La descrizione di famiglie con diversi soggetti affetti ha suggerito un'eredità autosomica recessiva. L'eziologia della sindrome non è nota. La CHHS presenta segni clinici comuni con la sindrome di Pallister-Hall, una condizione autosomica dominante, caratterizzata da amartoblastoma ipotalamico congenito, polidattilia postassiale, ano imperforato, ipopituitarismo e varie anomalie viscerali. *Autore: Dott. C. Sevin (febbraio 2004)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome della morte improvvisa notturna di causa sconosciuta

Vedere: Sindrome di Brugada

Sindrome dell'aneurisma aortico da anomalie dei recettori TGF beta

Vedere: Sindrome dell'aneurisma aortico, tipo Loeys-Dietz

Sindrome dell'aneurisma aortico, tipo Loeys-Dietz

ORPHA60030

MIM: 608967

La sindrome dell'aneurisma aortico tipo Loeys-Dietz è una malattia descritta recentemente, caratterizzata dall'associazione tra aneurismi dell'aorta, ipertelorismo (aumento della distanza interoculare), palatoschisi e/o ugola bifida e tortuosità generalizzata delle arterie. Altre caratteristiche cliniche comprendono la craniostenosi, l'isotropia, la micrognazia e la retrognazia, le anomalie di struttura del sistema nervoso

centrale, il deficit cognitivo, le cardiopatie congenite, l'assottigliamento della cute, l'iperlassità articolare e l'aneurisma con dissezione lungo l'albero arterioso. Si trasmette come carattere autosomico dominante, a espressività variabile. Sono state identificate mutazioni patogeniche nei geni TGFB1 e TGFB2, localizzati, rispettivamente, sui cromosomi 9q33 e 3p22. La sindrome di Loeys-Dietz deve essere differenziata dalla sindrome di Ehlers-Danlos di tipo vascolare, dalla sindrome di Marfan e dalla sindrome di Goldberg-Shprintzen. *Autore: Dott. D.P. Germain (giugno 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Loeys-Dietz (geni TGFB1, TGFB2)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. ARBUSTINI Eloisa

Diagnosi molecolare della sindrome di Loeys-Dietz (geni TGFB1 e TGFB2)

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA
Pr. BARLATI Sergio, Pr. COLOMBI Marina, Dr. MARCHINA Eleonora

Sindrome dell'aorta media

Vedere: Coartazione atipica dell'aorta

Sindrome dell'aorta media displastica

Vedere: Coartazione atipica dell'aorta

Sindrome della poliposi giovanile (JPS)

Vedere: Poliposi gastrointestinale giovanile

Sindrome della pre-eccitazione ventricolare familiare

Vedere: Sindrome di Wolff-Parkinson-White

Sindrome dell'arco branchiale legata all'X

ORPHA1131

MIM: 301950

Questa rara sindrome, osservata solo in due fratelli e in un loro cugino materno, è caratterizzata da difetti degli archi branchiali e altre anomalie. I 3 pazienti mostravano microcefalia con difficoltà di apprendimento e anomalie degli archi branchiali: rime palpebrali oblique in basso e verso l'esterno, palato ogivale, orecchie prominenti a bassa attaccatura, ipoacusia bilaterale e lieve pterigio. I pazienti erano piuttosto bassi, in due era presente criptorchidismo e in uno stenosi polmonare sottovalvolare e asimmetria somatica. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome della retrazione

Vedere: Sindrome di Duane

Sindrome della schisi mediana

Vedere: Displasia frontonasale

Sindrome della "scimitarra"

ORPHA185

MIM: 106700

La sindrome della "scimitarra" è caratterizzata dall'associazione tra alcune anomalie cardiopolmonari, che comprendono il

ritorno venoso polmonare anomalo parziale con connessione del polmone destro alla vena cava inferiore, che esita in uno shunt sinistro-destro. La prevalenza è stimata tra 1/100.000 e 1/33.333 nati vivi. Le femmine sembrano maggiormente colpite rispetto ai maschi. Nella maggior parte dei casi, la malattia esordisce nei primi mesi di vita. Nel periodo neonatale, la malattia si presenta con un'insufficienza cardiaca congestizia, per lo più dovuta a ipertensione polmonare e distress respiratorio. È spesso interessato il polmone destro. Sono state osservate ipoplasia e malformazioni variabili delle arterie polmonari del polmone affetto e un anomalo rifornimento arterioso dall'aorta, che può originare sopra o sotto il diaframma. Il cuore è di solito dislocato a destra. In rari casi, la malattia si manifesta con un piccolo shunt, un murmure cardiaco e infezioni respiratorie ricorrenti nei bambini e negli adulti. Circa un quarto dei pazienti presenta una cardiopatia congenita correlata (coartazione aortica, tetralogia di Fallot, dotto arterioso pervio, difetto del setto ventricolare; si vedano questi termini). Si possono associare cisti broncogene, polmone "a ferro di cavallo", diaframma accessorio ed ernie. L'eziologia non è stata del tutto chiarita. In diversi pazienti con ritorno venoso polmonare anomalo totale, il gene-malattia è stato mappato sul cromosoma 4q12. La diagnosi si basa sul quadro clinico e sull'ecocardiografia transtoracica o transtoracica, sull'angiografia, sulla tomografia computerizzata e sull'angiografia con risonanza magnetica. Il segno caratteristico identificabile con la radiografia del torace, che dà anche il nome alla malattia, è una lesione a forma di scimitarra (un tipo di spada turca ricurva). La diagnosi prenatale è possibile con l'ecocardiografia fetale. In rari casi, la sindrome della "scimitarra" viene diagnosticata casualmente nei bambini più grandi e negli adulti che si sottopongono alla radiografia del torace per ragioni diverse. La sindrome della "scimitarra" deve essere differenziata dalla sindrome pseudoscimitarra (vena discendente anomala che drena nell'atrio sinistro) e dalla sindrome di Kartagener (si veda questo termine). La presa in carico dipende dallo stato emodinamico. Non è necessaria la terapia quando la quantità di sangue che fluisce verso la vena cava inferiore è minima. Nei casi di shunt sinistro-destro e di ipertensione polmonare significativa, deve essere proposta la correzione chirurgica, che potrebbe prevedere la correzione del ritorno venoso anomalo, la ligazione delle arterie collaterali e la pneumonectomia destra. Se diagnosticata durante l'infanzia, la sindrome si associa a una mortalità significativa da insufficienza respiratoria, insufficienza cardiaca e infezioni polmonari gravi. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome della stanchezza cronica da disfunzione immunitaria

Vedere: Sindrome da stanchezza cronica

Sindrome della sudorazione indotta dal freddo

ORPHA157820

MIM: 272430

La sindrome della sudorazione indotta dal freddo (CISS) è caratterizzata da sudorazione profusa (che interessa il torace, la faccia, le braccia e il tronco), indotta dalla temperatura ambientale fredda. Sono stati descritti 6 pazienti originari di Norvegia, Israele e Canada. Altri difetti associati sono la cifoscoliosi, il palato ogivale, la voce nasale, la sella nasale piatta e il difetto della sensibilità periferica al dolore e alla temperatura. La CISS è una malattia autosomica recessiva da mutazioni del gene CRLF1 sul cromosoma 19p12 (CISS tipo 1). In un soggetto australiano, che non presentava una storia familiare positiva per la sindrome, sono state identificate mutazioni nel gene CLCF1 localizzato sul cromosoma 11q13.3 (CISS tipo 2). *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome della tripla A

ORPHA869

MIM: 231550

La sindrome della tripla A è una malattia genetica autosomica recessiva caratterizzata da una triade di sintomi: insufficienza surrenalica resistente all'ormone adrenocorticotropo (ACTH), acalasia (ipertrofia del cardias gastroesofageo, che impedisce al cibo di entrare nello stomaco) e alacrimia (assenza di lacrime). Sono stati descritti circa 70 casi in tutto il mondo. L'alacrimia è il primo e più comune sintomo della sindrome, mentre altri segni clinici, come l'acalasia o la resistenza all'ACTH possono manifestarsi in età adulta. La sindrome si associa spesso a degenerazione neurologica progressiva, consistente in un quadro misto di neuropatia motoria superiore e inferiore, deterioramento sensoriale (atrofia del nervo ottico, sordità neurosensoriale), neuropatia del sistema nervoso autonomo (ipoglicemia che comporta un rischio di morte prematura, ipotensione ortostatica, anomalia della frequenza cardiaca) e demenza moderata, che produce una condizione gravemente invalidante. La presenza di altri segni come la bassa statura, la microcefalia e l'osteoporosi testimonia la natura multisistemica di questa patologia. Inoltre, alcuni pazienti presentano ipercheratosi palmoplantare. La sindrome è probabilmente dovuta a mutazioni del gene AAAS, il cui prodotto è ALADIN (alacrima-achalasia-adrenal insufficiency neurologic disorder), localizzato sul cromosoma 12q13. La sindrome acalasia-alacrimia (AA), che viene considerata una forma clinica nosologicamente distinta, è probabilmente una variante della sindrome della tripla A. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (settembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome della tripla H (HHH)

ORPHA415

MIM: 238970

La sindrome della tripla H (iperornitinemia, iperammoniemia e omocitrullinuria) è una malattia metabolica molto rara, a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a un difetto di ingresso di ornitina nel mitocondrio, che dà luogo, secondariamente, a un deficit funzionale di ornitina transcarbamilasi e ornitina aminotransferasi. La malattia insorge sia nel periodo neonatale che più tardivamente nell'infanzia o adolescenza, con coma iperammoniemico, ipotonia e convulsioni. Non curata, la malattia può evolvere verso il ritardo mentale, la paraplegia spastica e l'interessamento della sostanza bianca. Negli adulti con lieve coinvolgimento si può osservare iperammoniemia con interessamento epatico, senza segni neurologici. La diagnosi si basa sulla cromatografia degli aminoacidi ematici e urinari e sul dosaggio dell'ammoniaca nel sangue, che mostra l'associazione caratteristica tra iperammoniemia, escrezione urinaria di omocitrullina derivata dalla lisina, e iperornitinemia plasmatica, che di fatto giustificano la sigla tripla H, nonché escrezione elevata di acido orotico. La diagnosi può essere confermata in vitro attraverso la dimostrazione di un difetto di introduzione di ornitina nel mitocondrio, tecnica utile anche in diagnosi prenatale. Il trattamento consiste in una dieta povera di proteine, associata a supplementazione di arginina e citrullina. Alcuni pazienti rispondono bene alla supplementazione di ornitina (apparentemente paradossale). *Autore: Prof. J.M. Saudubray (marzo 2004)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della sindrome della tripla H (HHH)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica e molecolare della sindrome della tripla H (HHH)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Pr. BERTINI Enrico, Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica della sindrome della tripla H (HHH)

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica della sindrome della tripla H (HHH)

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Lilliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della sindrome della tripla H (HHH)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della sindrome della tripla H (HHH) (dosaggio aminoacidi plasmatici, ammonio)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMM - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome dell'atrofia ottica plus

Vedere: Aciduria 3-metilglutamica, tipo 3

Sindrome della veglia di 24 ore

Vedere: Sindrome ipernictemurale

Sindrome delle epifisi punteggiate - iperplasia osteoclastica

Vedere: Displasia di Pacman

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati

Vedere: Sindrome CDG

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo Ia

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1a

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo Ib

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1b

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo 1c

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1c

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo Id

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1d

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo Ie

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1e

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo If

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1f

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo Ig

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1g

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo Ih

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1h

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo Ii

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1i

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo Ia

Vedere: Sindrome CDG, tipo 2a

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo Ib

Vedere: Sindrome CDG, tipo 2b

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo Id

Vedere: Sindrome CDG, tipo 2d

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo Ie

Vedere: Sindrome CDG, tipo 2e

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo IIf

Vedere: Sindrome CDG, tipo 2h

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo Ij

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1j

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo Ik

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1k

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo Il

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1l

Sindrome delle glicoproteine carenti in carboidrati, tipo Im

Vedere: Sindrome CDG, tipo 1m

Sindrome delle macchie caffè-latte

Vedere: Neurofibromatosi, tipo 6

Sindrome delle orecchie a forma di "punto interrogativo"

Vedere: Sindrome auricolococondilare

Sindrome delle piastrine giganti

Vedere: Sindrome di Bernard-Soulier

Sindrome delle piastrine grigie

ORPHA721

MIM: 139090

La sindrome delle piastrine grigie (SPG) è una malattia congenita estremamente rara (sono stati descritti circa una ventina di casi), caratterizzata da trombocitopenia, piastrine con grossi vacuoli (di colore grigio al microscopio ottico), eterogeneità clinica e genetica e prognosi favorevole. Clinicamente, è caratterizzata da facile sanguinamento, epistassi, menorragia e allungamento del tempo di sanguinamento. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare e biochimica della malattia piastrinica del pool vuoto

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Sindrome dell'esoftalmo benigno

ORPHA71269

Questa sindrome è caratterizzata da esoftalmo monolaterale lentamente progressivo e ipertrofia omolaterale della mucosa dei turbinati, in assenza di lesioni intraorbitali o intranasali. Sono stati descritti solo 4 casi. La terapia con spray nasale di corticoidi determina la regressione dell'esoftalmo per un arco di parecchi giorni. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome delle unghie gialle

ORPHA662

MIM: 153300

La sindrome delle unghie gialle è caratterizzata da unghie gialle, distrofiche, spesse, che crescono lentamente e si associano a linfedema e al coinvolgimento dell'apparato respiratorio. Sono stati descritti meno di 100 casi. Il linfedema si localizza prevalentemente agli arti inferiori. Esordisce alla nascita o successivamente nel corso della vita. La comparsa delle anomalie ungueali segna l'esordio della malattia. I pazienti in genere soffrono di bronchite cronica e, in alcuni casi, di sinusite cronica, bronchiectasie e polmonite ricorrente. Possono anche presentare versamenti pleurici (30% dei casi) e iperreattività bronchiale. Molti casi sono sporadici. Tuttavia, sono state descritte forme familiari. L'eziologia non è nota. L'edema è reversibile, in quanto il disturbo linfatico è secondario. I sintomi respiratori e il linfedema richiedono un trattamento specifico. Le applicazioni topiche di vitamina E e di itraconazolo per via orale possono migliorare l'aspetto delle unghie. *Autore: Dott. S. Vignes (novembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome delle unghie gialle (gene FOXC2)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
Libera Associazione "SOS Linfedema"

Sindrome dell'immobilità ciliare

Vedere: Discinesia ciliare primitiva

Sindrome dell'incisivo centrale mascellare mediano solitario

ORPHA2286

MIM: 147250

La sindrome dell'incisivo centrale mascellare mediano solitario (SMMCI) è una condizione complessa, che comprende difetti multipli, in particolare dello sviluppo della linea mediana, che originano probabilmente da fattori non noti, che agiscono durante la vita intrauterina attorno al 35°-38° giorno successivo al concepimento. La sua prevalenza è stimata intorno a 1/50.000 nati vivi. Il dente presente nella SMMCI differisce dall'incisivo centrale normale, in quanto la forma della corona è simmetrica e la sua eruzione avviene esattamente sulla linea mediana dell'arco mascellare, sia nella dentizione da latte che in quella definitiva. Spesso la SMMCI si associa a difetti congeniti del naso (atresia delle coane, stenosi della parte mediana del naso, stenosi congenita dall'apertura piriforme). La presenza del dente della SMMCI può essere la spia di altre anomalie associate, compresa l'oloprosencefalia (HPE). Le altre anomalie congenite che si associano più comunemente alla SMMCI sono il ritardo mentale medio-grave, le cardiopatie congenite, la schisi labiale e/o palatina e, meno frequentemente, la microcefalia, l'ipopituitarismo, l'ipotelorismo, lo strabismo convergente, l'atresia esofagea e duodenale, le emivertebre cervicali, il dermoide cervicale, l'ipotiroidismo, la scoliosi, l'agenesia renale, il micropene e i genitali ambigui. Nella metà dei casi è presente bassa statura. L'eziologia non è certa. Una mutazione missenso del gene SHH (I111F) sul cromosoma 7q36 può associarsi al fenotipo della SMMCI. La diagnosi dovrebbe essere formulata prima dell'8° mese di vita, ma può anche essere posta alla nascita o in epoca prenatale, verso la 18^a-22^a settimana, nel corso di una ecografia morfologica di routine. Il trattamento dipende dalle anomalie presenti. La stenosi delle coane richiede un trattamento chirurgico di emergenza e la bassa statura può richiedere la terapia con l'ormone della crescita. L'incisivo unico è soprattutto un problema estetico, che può essere risolto associando ortodonzia, chirurgia orale e riabilitazione protesica; in alternativa può anche non essere trattato. *Autore: Prof. R.K. Hall (aprile 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome dell'odore di pesce

Vedere: Trimetilaminuria

Sindrome dello shock tossico batterico ORPHA36234

La sindrome dello shock tossico batterico è una condizione acuta, caratterizzata da febbre elevata (oltre i 39 °C), eruzione eritematosa generalizzata e coinvolgimento multisistemico, causati dalle tossine prodotte dallo *Staphylococcus aureus*. È stata anche descritta una forma con fenotipo simile, ma con mortalità 5 volte superiore, causata dallo streptococco. La sindrome da shock tossico stafilococcico è stata correlata all'uso di tamponi durante il ciclo mestruale. Sono tuttavia

molto più comuni le forme a eziologia diversa (shock tossico postoperatorio o secondario a cellulite da *Stafilococcus aureus*). L'assenza di anticorpi anti-TSST1 (toxic shock syndrome toxin-1) costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di questa patologia. Il trattamento richiede una cura adeguata e intensiva di antibiotici. La mortalità è del 5-15%. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome dell'X fragile

ORPHA908

MIM: 300624

La sindrome dell'X fragile è la causa più frequente di ritardo mentale ereditario ed è dovuta a una mutazione dinamica, in particolare all'espansione progressiva delle triplette (CGG) in localizzate nella regione non codificante all'estremità 5' del gene FMR1 nel Xq27.3. Si tratta di un'alterazione legata al cromosoma X; i segni sono visibili in tutti i maschi portatori e nel 35% delle femmine portatrici. Questo tipo di modalità di trasmissione è chiamata semidominante legata all'X o dominante legata all'X con penetranza ridotta. Oltre al ritardo mentale, gli altri segni clinici sono lieve dismorfismo, disturbi del comportamento e macrorchidismo nei soggetti maschili in età postpuberale. Dato il fenotipo lieve, la diagnosi clinica è difficile, specialmente nei bambini. Di conseguenza indagare su tutti i casi di ritardo mentale che non presentino una chiara causa di sindrome dell'X fragile è spesso l'unico modo per identificare i casi di sindrome di X fragile. Deve essere offerta la consulenza genetica alle famiglie in cui sia presente un affetto, al fine di informarle sul rischio di ricorrenza della malattia. Sono disponibili test diagnostici molecolari e citogenetici, anche se con gli anni questi ultimi saranno interamente sostituiti dai primi. Per lo screening vengono utilizzati i test basati sulla reazione a catena della polimerasi, mentre l'ibridazione tramite Southern Blot è il test diagnostico per l'identificazione della mutazione e della premutazione. La diagnosi prenatale è possibile tramite Southern Blot sui villi coriali o sul liquido amniotico. Date le difficoltà legate alla premutazione e alla gravità variabile delle manifestazioni nelle femmine portatrici, è necessario effettuare ulteriori studi sulle consulenze eseguite nelle famiglie affette dalla sindrome dell'X fragile. *Autore: Dott. S.R. Phadke (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile

Centro Zigote S.r.l., SALERNO
Dr. ANGELINO Teresa, Dr. STABILE Mariano

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA) (gene FMR1)

BIOS S.p.A., ROMA
Dr. D'AMBROSIO Anna, Pr. PERUZZI Giovanni

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA) (geni AFF2 e FMR1)

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (gene FMR1)

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)
Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile Biodiversity, BRESCIA

Dr. ALBAROSA Ruth, Dr. MANTERO Giovanni

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile Azienda Ospedaliera S. Anna, COMO

Dr. GIUDICI Carola, Dr. LINGERI Riccardo

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (geni FMR1 e FMR3)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. CROCI Danilo, Dr. DE GRAZIA Ugo

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (gene FMR1)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile

Centro Associato "Pansini", MOLFETTA (BA)

Dr. PANSINI Marino, Dr. PANSINI Nicola, Dr. PASCULLI Laura Anna Maria

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (gene FMR1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (gene FMR1)

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Pr. MELIS Maria Antonietta

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA)

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (gene FMR1)

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA

Dr. GUERCINI Nicola, Dr. MONTALDI Anna

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (gene FMR1)

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI

Pr. PALKA Giandomenico, Pr. STUPPIA Liborio

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile

Tecnobios Prenatale S.r.l., BOLOGNA

Dr. RESTUCCIA Antonino

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA) (gene FMR1)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA

Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI Maria

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA)

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli,

PORDENONE

Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA) (gene FMR1)

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Pr. DAMANTE Giuseppe, Dr. LONIGRO Renata

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA)

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA

Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (gene FMR1)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. ANGIONI Adriano, Dr. LOMBARDO Antonietta, Dr. ROBERTI Maria Cristina

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA)

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA) (gene FMR1)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile

Istituto di Diagnostica Clinica Proda, ROMA

Dr. FREZZA Katia, Dr. SABBADINI Guglielmo, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA)

USI S.p.A., ROMA

Dr. BARBARO Antonio Salvatore

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA)

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA

Pr. BARLATI Sergio, Dr. MARCHINA Eleonora

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA) (gene FMR1)

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA

Dr. CAVALLI Pietro, Dr. RIBOLI Barbara

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA) (gene FMR1)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)

Pr. LARIZZA Lidia, Dr. RUSSO Silvia

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile

Azienda Ospedaliera- Ospedale Civile di Legnano, LEGNANO (MI)

Dr. LOTZNIKER Milvia, Dr. PRIVITERA Orsola,

Dr. STIOUI Sabine

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile

(FRAXA) (gene FMR1)

Università Politecnica delle Marche, ANCONA

Dr. CANIGLIA Maria Luisa, Dr. MAGISTRELLI Roma

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA) (gene FMR1)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. ARDUINO Carlo, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA)

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)

Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile

LABOGEN S.a.S., CATANIA

Dr. GRILLO Agata

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA) (gene FMR1)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA

Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. BOSCO Paolo

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CALI Francesco, Pr. ROMANO Valentino

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (gene FMR1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (gene FMR1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO Vincenzo

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA) (gene FMR1)

Azienda Ospedaliera "Monteluce Silvestrini", PERUGIA

Pr. DONTI Emilio, Dr. PRONTERA Paolo

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile

Arcella Analisi Mediche Biolab S.r.l., PADOVA

Dr. CAMURRI Lamberto, Dr. GASPARIANI Gianluigi, Dr. LIPPI Elisabetta, Dr. PREGNOLATO Giovanna

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA) (gene FMR1)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsatelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA

Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile (FRAXA) (gene FMR1)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. DE MATTEIS Giovanna, Pr. GUIDI Gian Cesare, Dr. SOLERO G. Pietro

Associazioni

AIAS - Associazione Italiana per l'Assistenza agli Spastici - ONLUS

CEPIM - Centro Italiano Down - ONLUS

Associazione Italiana Sindrome X-Fragile - ONLUS

Sindrome dell'X fragile con tremore e atassia

ORPHA93256

MIM: 300623

La sindrome dell'X fragile con tremore e atassia (FXTAS) è una malattia neurodegenerativa progressiva caratterizzata da tremore intenzionale ad esordio tardivo e andatura atassica. Sebbene siano stati descritti sia pazienti maschi che femmine, la FXTAS colpisce prevalentemente i maschi di età superiore ai 50 anni. La prevalenza della malattia in questa popolazione è stata stimata in circa 1/3.000. Altri segni clinici sono il parkinsonismo, la demenza, il deficit cognitivo e la disfunzione del sistema autonomo. Il deficit cognitivo non costituisce un segno comune della sindrome. Alla RMN sono spesso presenti lesioni della sostanza bianca a livello dei peduncoli cerebellari medi. Sono anche comuni le inclusioni intranucleari nei neuroni e negli astrociti. La trasmissione è dominante legata all'X; la sindrome è dovuta alla presenza di un'espansione da premutazione con 55-200 ripetizioni CGG nel gene del ritardo mentale da X fragile 1 (FRMN; Xq27.3). *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2008)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile con tremore e atassia**

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. GOVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile con tremore e atassia / FXTAS (gene FMR1)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. ARDUINO Carlo, Pr. MIGONE Nicola

Diagnosi molecolare della sindrome dell'X fragile con tremore e atassia (FXTAS) (gene FMR1)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Sindrome del maschio XX

ORPHA393

MIM: 278850

Laboratori**Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del maschio XX**

Università degli Studi dell'Aquila, L'AQUILA

Pr. D'ALESSANDRO Elvira

Diagnosi molecolare della sindrome del maschio XX

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA

Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del maschio XX

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del maschio XX

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. PECILE Vanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del maschio XX

Casa di Cura "Città di Udine", UDINE

Dr. PULPITO Luca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del maschio XX

Sapienza Università di Roma - Policlinico Universitario, ROMA

Pr. ANTONELLI Anna, Pr. ELLI Raffaella, Pr. MARCUCCI Liana

Diagnosi citogenetica della sindrome del maschio XX

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi citogenetica della sindrome del maschio XX

Azienda Ospedaliera S. Anna, COMO

Dr. GIUDICI Carola, Dr. LINGERI Riccardo

Diagnosi citogenetica della sindrome del maschio XX

Centro Associato "Pansini", MOLFETTA (BA)

Dr. PANSINI Marino, Dr. PANSINI Nicola, Dr. PASCULLI Laura

Anna Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della disgenesia gonadica

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del maschio XX

P.S.I. "Elena d'Aosta", NAPOLI

Dr. ZATTERALE Adriana

Diagnosi citogenetica e molecolare della sindrome del maschio XX

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA

Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI

Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del maschio XX

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi molecolare della disgenesia gonadica (gene SRY)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della disgenesia gonadica (gene SRY)

BIOS S.p.A., ROMA

Dr. PRIMA Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del maschio XX

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi molecolare della sindrome del maschio XX (gene SRY)

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)

Dr. CAPONE Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del maschio XX

Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, CUNEO

Dr. BOSSI Bruno, Dr. COMINO Alberto

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del maschio XX

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare della sindrome del maschio XX mediante studio del gene SRY

LABOGEN S.a.S., CATANIA

Dr. GRILLO Agata

Diagnosi citogenetica e molecolare della sindrome del maschio XX

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA

Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome del maschio XX

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Sindrome del megaduodeno e/o della megacisti

Vedere: Miopatia viscerale familiare

Sindrome del nevo blu

ORPHA1059

MIM: 112200

La sindrome del nevo blu (blue rubber bleb; BRBNS) è una rara malformazione vascolare caratterizzata da lesioni cutanee e viscerali spesso associate a gravi emorragie potenzialmente fatali e ad anemia. Sono stati pubblicati più di 200 casi, ma la prevalenza non è nota. Le malformazioni venose multifocali interessano più frequentemente la cute e il tratto gastrointestinale (TGI), ma possono anche interessare il cervello, i reni, i polmoni, gli occhi, le ossa e altri organi. Sono state descritte anche alterazioni emostatiche secondarie a coagulopatia da consumo e trombocitemia. Le lesioni si presentano in genere durante l'infanzia, ma si possono sviluppare anche successivamente. Hanno di solito un colore bluastro e si comprimono facilmente con la palpazione leggera. Il principale segno clinico è l'emorragia cronica o acuta secondaria alle malformazioni vascolari del TGI, che in genere interessa il piccolo intestino. L'emorragia acuta si presenta con ematemesi, melena o emorragia rettale. A meno che non si sottopongano a una terapia radicale, i pazienti affetti da BRBNS sviluppano un'anemia a seguito di emorragie gastrointestinali croniche e necessitano nel corso della vita di trattamenti a base di trasfusioni di ferro e di sangue. Non è stata riportata finora la trasformazione maligna delle lesioni. Complicazioni gastrointestinali poco frequenti sono il volvolo, l'invaginazione e l'infarto intestinale. La causa della sindrome non è ancora nota. Sebbene molti casi non mostrino una ovvia trasmissione, in diverse famiglie è stata osservata una segregazione autosomica dominante. È stata mappata una mutazione sul braccio corto del cromosoma 9 che potrebbe essere

responsabile dei casi familiari. La diagnosi si basa sull'esame emocromocitometrico, l'endoscopia, l'ecografia, la TAC, la risonanza magnetica e l'istopatologia. Le diagnosi differenziali si pongono con i tumori vascolari benigni (emangiomi) e maligni (sarcoma di Kaposi, angiosarcoma), con le anomalie vascolari associate alle malattie congenite o sistemiche (sindrome di Klippel-Trenaunay-Weber, di Ehlers-Danlos, variante CREST della sclerodermia, malattia di Rendu-Osler-Weber), con le lesioni acquisite e sporadiche (angiodisplasie, ectasia vascolare antrale gastrica, ectasie vascolari indotte da radiazioni e lesioni di Dieulafoy) (si vedano questi termini). Le lesioni cutanee di solito non sanguinano: un intervento chirurgico, una scleroterapia o un'embolizzazione possono dare buoni risultati estetici. In assenza di un'emorragia massiva del TGI, è sufficiente un trattamento conservativo (supplementazione di ferro e/o trasfusioni di sangue). Producono risultati non soddisfacenti i corticosteroidi, gli agenti antifibrinolitici, le gammaglobuline e l'interferone alfa per via intravenosa e ad alto dosaggio. È stato dimostrato che l'uso a lungo termine di octreotidi riduce la perdita di sangue causata da BRBNS e dalle altre lesioni vascolari gastrointestinali. L'enteroscopia intraoperatoria rappresenta l'ultima procedura diagnostica e/o terapeutica accettata, che permette di ottenere l'immediata risoluzione dei segni patologici, attraverso la coagulazione endoscopica o l'escissione chirurgica a cuneo a tutto spessore. Si consiglia di iniziare con un'endoscopia con capsula "senza fili" in modo da ottenere indicazioni specifiche per il trattamento. L'endoscopia con capsula può essere utile per monitorare i risultati della terapia. *Autore: Prof. M. Kopacova (febbraio 2008)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Sindrome del nevo epidermico

ORPHA35125

La sindrome del nevo epidermico (ENS) è una rara sindrome congenita e acquisita, caratterizzata dalla presenza di nevi epidermici associati a diverse anomalie di sviluppo della cute, degli occhi e dei sistemi nervoso, scheletrico, cardiovascolare e urogenitale. I nevi epidermici sono difetti dello sviluppo, caratterizzati da iperplasia delle strutture epidermiche, in un'area circoscritta della cute. La maggior parte di essi è presente alla nascita e si manifesta sporadicamente in entrambi i sessi. Tutte le ENS ben definite sono sindromi genetiche letali, ad eccezione della sindrome del nevo comedonico. Circa il 50% dei pazienti presenta anomalie neurologiche, che comprendono ritardo mentale ed epilessia, paresi spastiche, malformazioni cerebrovascolari, atrofia corticale, dilatazione dei ventricoli laterali. Circa un terzo dei pazienti può presentare anomalie oculari, come colobomi palpebrali, dell'iride e della retina, lipodermoidi congiuntivali e coristomi, cecità corticale, micro-, macro- o anoftalmia, opacità corneali e cataratta. Possono associarsi anomalie scheletriche e altre anomalie extracutanee. Non è disponibile una terapia medica ideale per le lesioni della cute, che possono comunque essere trattate chirurgicamente. Il nevo epidermico verrucoso infiammatorio lineare (ILVEN) può rispondere al trattamento con laser Erbitum-YAG o con analoghi della vitamina D. Sono stati sperimentati anche l'acido salicilico, i retinoidi topici e sistemici, gli emollienti, la dermoabrasione con rasatura e la crioterapia. I difetti scheletrici e oculari associati possono essere trattati con la chirurgia. L'epilessia dovrebbe essere trattata in modo appropriato. *Autori: Prof. N.G. Stavrianeas e Dott. M.E. Kakepis (aprile 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome del nevo sebaceo

Vedere: Sindrome del nevo sebaceo lineare

Sindrome del nevo sebaceo lineare

ORPHA2612

MIM: 163200

La sindrome del nevo sebaceo lineare (SNEL) è caratterizzata dall'associazione di grandi nevi epidermici, che di solito com-

paiono sul viso o sul cuoio capelluto, con un ampio spettro di anomalie che possono colpire ogni organo, compreso il sistema nervoso centrale (neoplasie cerebrali, emimegaencefalia e dilatazione dei ventricoli laterali). L'incidenza dei nevi sebacei alla nascita è stimata di 1/1.000, ma la prevalenza di queste lesioni, in associazione ad altre anomalie, come nel caso di SNEL, varia tra i casi riportati intorno a 1/10.000. I termini "sindrome del nevo epidermico" e "sindrome del nevo sebaceo lineare" sono utilizzati indifferentemente. La sindrome del nevo epidermico si riferisce a un gruppo di malattie caratterizzato dall'associazione di tutte le varietà di nevi epidermici con coinvolgimento di altri organi. SNEL si riferisce rigorosamente a pazienti con nevi a localizzazione tipicamente mediana per i quali sono stati identificati tre stadi dermatologici. Nello stadio 1, che dura dalla nascita sino alla pubertà, la lesione è piccola e glabra e può diminuire di dimensione. Lo stadio 2 insorge alla pubertà, ed è caratterizzato da ingrossamento ghiandolare e dalla comparsa di verruche epidermiche. Nello stadio 3 c'è la possibilità che la patologia benigna, la più comune delle quali è l'epitelioma benigno delle cellule basali, subisca una trasformazione maligna. I principali sintomi neurologici sono l'epilessia (fino al 75% dei pazienti) e il ritardo mentale (fino al 60% dei pazienti). È possibile il coinvolgimento di molti altri organi e sistemi, tra cui il sistema cardiovascolare (coartazione aortica), lo scheletro (displasia fibrosa localizzata a livello del cranio, ipoplasia dello scheletro, formazione di strutture ossee, scoliosi e cifoscoliosi, rachitismo vitamina D-resistente e ipofosfatemia), coinvolgimento oculare (strabismo, anomalie della retina, coloboma, cataratta, vascolarizzazione della cornea ed emangioma oculare) e il sistema urogenitale (rene a ferro di cavallo). La SNEL è una condizione sporadica. Si è ipotizzato che la sindrome del nevo sebaceo lineare sia il risultato di un mosaicismo genetico che coinvolge un gene dominante. A causa del potenziale coinvolgimento multisistemico, i bambini con un sospetto di diagnosi di SNEL dovrebbero sottoporsi a una valutazione multispecialistica mediante indagini strumentali (TAC o se possibile risonanza magnetica cerebrale), elettroencefalogramma in caso di epilessia, biopsia cutanea e indagini oftalmologiche. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome del nevo comedonico, la sindrome del nevo di Becker, la facomatosi pigmentocheratosica, la sindrome Proteus e la sindrome CHILD (si vedano questi termini). Il nevo sebaceo lineare è di solito asintomatico, ma dato l'impatto estetico e la potenziale malignità si raccomanda una rimozione profilattica della lesione (preferibilmente prima della pubertà e a volte anche nell'infanzia o nella prima età pediatrica). La presa in carico dovrebbe essere multidisciplinare e in particolare di natura ortopedica e oftalmologica. Le indagini strumentali cerebrali dovrebbero essere eseguite quando siano clinicamente indicate. La prognosi dipende dalla gravità dei segni clinici e dall'estensione del coinvolgimento multisistemico. *Autore: Dott. S. Menascu (giugno 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome del pannolino blu

ORPHA94086

MIM: 211000

La sindrome del pannolino blu (blue diaper) è una malattia metabolica ereditaria, caratterizzata da ipercalcemia con nefrocalcinosi e urine di colore blu. La prevalenza non è nota. I neonati affetti presentano problemi digestivi, febbre e irritabilità periodica. È stato anche segnalato deficit visivo. La malattia si associa a un difetto nell'assorbimento intestinale del triptofano, che è responsabile della colorazione blu delle urine, quando vengono in contatto con l'aria. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva o legata all'X. L'anomalia dell'assorbimento del triptofano può associarsi a mutazioni dei geni LAT2 e TAT1 che codificano per due trasportatori aminoacidici. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome del QT lungo familiare

ORPHA768

MIM: 152427

La sindrome congenita del QT lungo (LQTS) è una cardiopatia ereditaria caratterizzata dal prolungamento dell'intervallo QT all'ECG basale e dal rischio elevato di aritmie che possono portare al decesso. La prevalenza della malattia è stimata in 1 ogni 2.500 nati vivi. I due sintomi principali della LQTS sono episodi sincopali che possono provocare l'arresto cardiaco e la morte cardiaca improvvisa e le anomalie elettrocardiografiche che comprendono il prolungamento dell'intervallo QT e le anomalie dell'onda T. La base genetica della malattia è stata identificata a metà degli anni '90 e tutti i geni identificati finora per la LQTS codificano per le subunità o le proteine del canale ionico cardiaco coinvolte nelle correnti ioniche modulanti. Sono responsabili della malattia le mutazioni di questi geni (KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, CACNA1c, CAV3, SCN5A, SCN4B) che causano l'allungamento della durata del potenziale d'azione. La variante di LQTS più rilevante (LQT1) è dovuta alle mutazioni del gene KCNQ1, presenti in circa la metà dei pazienti genotipizzati. Date le caratteristiche del LQTS, i casi tipici sono facilmente diagnosticabili anche da parte dei medici di base che conoscono la malattia. Tuttavia, i casi dubbi sono più complessi e richiedono una valutazione di diversi parametri di tipo elettrocardiografico, clinico e familiare, come suggerito dai criteri diagnostici specifici. Inoltre, lo screening molecolare fa ora parte del processo di diagnosi. Se il paziente presenta un nuovo episodio sincopale nonostante i beta-bloccanti a pieno dosaggio, deve essere effettuata senza indugi una denervazione simpatica cardiaca sinistra e deve essere considerata una terapia con defibrillatore cardiovertore impiantabile (ICD), basando la decisione finale sulle caratteristiche individuali dei pazienti (età, sesso, storia clinica, sottogruppo genetico comprese le caratteristiche della mutazione in alcuni casi, e la presenza di segni all'ECG, comprese le registrazioni holter di 24 ore, a indicare un'elevata instabilità elettrica). La prognosi della malattia è di solito buona nei pazienti che vengono diagnosticati e trattati correttamente. Tuttavia, esistono alcune eccezioni nei pazienti affetti da certe varianti di LQTS: i pazienti affetti dalla sindrome di Timothy (caratterizzata da marcato allungamento dell'intervallo QT, blocco atrioventricolare funzionale 2:1 e sindattilia), i pazienti con sindrome di Jervell e Lange-Nielsen portatori delle mutazioni di KCNQ1 (una forma grave di LQTS associata a sordità congenita e insorgenza molto precoce di aritmie cardiache; si vedano questi termini). *Autori: Prof. L. Crotti, Prof. G. Celano e Prof. P.J. Schwartz (luglio 2008)*. Tratto da Congenital long QT syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:18.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome del QT lungo, tipo 3 (gene SCN5A)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare della sindrome del QT lungo (geni KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2; CACNA1C

in presenza di fenotipo sindrome di Timothy)

IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, PAVIA
Dr. BLOISE Raffaella, Dr. NAPOLITANO Carlo, Pr. PRIORI Silvia G.

Associazioni

GECA - Associazione Giovani e Cuore Aritmico - ONLUS

Sindrome del QT lungo - sindattilia

Vedere: Sindrome di Timothy

Sindrome del QT lungo, tipo Romano-Ward

ORPHA101016

MIM: 152427

La sindrome del QT lungo tipo Romano-Ward (RWS) è una variante autosomica dominante della sindrome del QT lungo

(LQTS; si veda questo termine), caratterizzata da episodi sincopali e anomalie elettrocardiografiche (allungamento del tratto QT, dell'onda T e tachicardia ventricolare con torsione della punta, TdP). La prevalenza della RWS è stimata in 1/2.500. Gli episodi cardiaci acuti si verificano tra l'infanzia e la mezza età. La maggior parte dei pazienti sviluppa i sintomi della malattia durante l'esercizio fisico o in risposta a stress o forti emozioni, mentre i sintomi solo raramente insorgono a riposo o durante il sonno. Gli episodi sincopali sono dovuti alla TdP, una tachicardia ventricolare polimorfa. La TdP di solito degenera nella fibrillazione ventricolare e causa arresto cardiaco o morte improvvisa. In alcuni pazienti, l'arresto cardiaco può essere il primo sintomo della malattia. L'elettrocardiogramma mostra tipicamente l'allungamento della ripolarizzazione ventricolare (QTc >460 ms) e onde T bifasiche o dentellate nelle proiezioni precordiali. A riposo, si può manifestare un'alternanza da battito a battito dell'onda T (in polarità o ampiezza), che più spesso compare nel corso di episodi di stress fisico o emotivo e può precedere la TdP. La frequenza del battito cardiaco a riposo o durante l'esercizio può essere più lenta rispetto alla norma. La RWS può essere dovuta alle mutazioni dei geni che codificano per le subunità dei canali ionici cardiaci (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2 e SCN4B) o dei geni che codificano le proteine che interagiscono con i canali ionici cardiaci (ANK2, CAV3, AKAP9 o SNTA1). È trasmessa come carattere autosomico dominante a penetranza incompleta. I termini LQT1-LQT6 e LQT9-LQT12 descrivono i pazienti con varianti genetiche della RWS. LQT7 si riferisce alla sindrome di Andersen e LQT8 alla sindrome di Timothy (si vedano questi termini). La diagnosi si basa sulle caratteristiche dell'ettrocardiogramma, sul quadro clinico e sull'anamnesi. La diagnosi molecolare deve essere effettuata sui pazienti nei quali si sospetti la malattia e sui loro familiari che presentino intervalli QT normali/borderline, per identificare chi tra loro sia a rischio di morte improvvisa. È disponibile la diagnosi prenatale per le famiglie in cui è nota la mutazione patogenetica. I casi tipici sono talmente peculiari da non richiedere la diagnosi differenziale. Nei casi borderline, devono essere considerate la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (CPVT), la cardiomiopatia ipertrofica, l'ipotensione ortostatica, la sindrome di Jervell e Lange-Nielsen e le altre forme di LQTS, la sindrome di Brugada (si vedano questi termini), la sincope vasovagale, la tachicardia ventricolare, la LQTS indotta dai farmaci e l'epilessia. I farmaci beta-bloccanti adrenergici rappresentano la terapia di prima scelta per i pazienti sintomatici. Dato che gli episodi sincopali resistono alla terapia con i beta-bloccanti a pieno dosaggio, deve essere presa in considerazione ed eseguita, quando possibile, la denervazione simpatica cardiaca sinistra (LCS). Solo di rado è indicato il pacing cardiaco (per esempio nei neonati o nei bambini con blocco atrioventricolare 2:1). Si raccomandano i defibrillatori cardioverter impiantabili (ICD), anche su richiesta del paziente, dopo un arresto cardiaco e quando i farmaci beta-bloccanti e la LCS non riescono a impedire la sincope. Si suggerisce l'uso profilattico di farmaci beta-bloccanti nei bambini asintomatici e negli adulti prima dei 40 anni con LQTS (LQT1, LQT2, o LQT3). La LQTS e le sue varianti possono essere le principali cause di morte cardiaca improvvisa nei giovani, per il resto sani, e contribuiscono in modo significativo alla sindrome infantile della morte improvvisa (SIDS). Anche se sono disponibili terapie efficaci, la diagnosi precoce è di vitale importanza e permette la presa in carico preventiva. *Autori: Dott. L. Crotti, Dott. G. Celano, Dott. F. Dagradi e Prof. P.J. Schwartz (ottobre 2009)*.

Vedere: Sindrome del QT lungo familiare

Sindrome del rigonfiamento apicale transitorio del ventricolo sinistro

Vedere: Cardiomiopatia di Tako-Tsubo

Sindrome del "seno silente"

ORPHA71276

La sindrome del "seno silente" è caratterizzata da enoftalmo progressivo, a esordio nell'età adulta, ed è dovuta al collasso

di una o tutte le pareti del seno mascellare. La prevalenza non è nota ma finora sono stati descritti un centinaio di casi. L'enoftalmo progressivo si associa, a volte, a dolori alle guance, diplopia e offuscamento della vista. Nell'anamnesi dei pazienti a volte esistono pregresse sinusiti. La sindrome può essere idiopatica o può insorgere a seguito di decompressione dell'osso orbitale secondaria all'oftalmopatia di Basedow o a una frattura del pavimento orbitale. Il meccanismo scatenante è l'ostruzione dell'aerazione dell'antro mascellare, seguita dalla pressione antrale negativa. Questa pressione negativa può essere causata dai movimenti della masticazione. La diagnosi si effettua con la TAC del massiccio facciale con la ricostruzione coronale, che evidenzia il collasso della(e) parete(i) del seno mascellare, con o senza ritenzione del muco nella cavità del seno. L'orifizio del seno mascellare è ostruito in quanto il processo unciforme si appoggia sulla parete orbitale infero-mediale. La regione del meato medio è ingrandita. La diagnosi differenziale si pone con le fratture esplosive del pavimento orbitale, l'atrofia del tessuto molle, i tumori primitivi o secondari, le malformazioni venose dell'orbita, l'arresto della crescita dello scheletro a seguito di radioterapia, le patologie congenite (forme minori di microsomia emifacciale, plagiocefalia, microftalmia ecc.) e lo pseudoenoftalmo (blefaroptosi monolaterale, sindrome di Claude Bernard-Horner, esoftalmo controlaterale, miopia controlaterale di grado elevato e retrazione palpebrale controlaterale). Il trattamento è solo chirurgico. L'endoscopia consente di aprire il seno mascellare dalla cavità nasale attraverso l'apertura del meato antrale. Il pavimento orbitale viene ricostruito con un trapianto autologo o mediante innesti. La prognosi dopo il trattamento è buona. *Autore: Dott. B. Baujat (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome del tronco cerebrale dei Navajo

Vedere: Sindrome da disgenesia del tronco cerebrale, tipo Athabaskan

Sindrome del vomito della Jamaica

Vedere: Intossicazione acuta da frutto ackee

Sindrome DEND

ORPHA79134

MIM: 606176

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome MODY e di diabete mellito neonatale (geni GCK, HNF1A, HNF1B, HNF4A, NEUROD1, IPF1, Kir 6.2, Kir 2.1)
Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Pr. LORINI Renata

Sindrome denti-unghie

Vedere: Ipodonzia - displasia ungueale

Sindrome dermo-cardio-scheletrica, tipo Borrone

ORPHA1266

MIM: 211170

La sindrome dermo-cardio-scheletrica tipo Borrone è stata descritta solo in 2 fratelli, che hanno suggerito una trasmissione autosomica recessiva o recessiva legata all'X. I genitori erano originari di un piccolo Paese italiano, ma non erano consanguinei. Entrambi i fratelli presentavano sviluppo psicomotorio normale e una grave malattia progressiva caratterizzata da ispessimento della cute, acne conglobata, viso con lineamenti grossolani, osteolisi, ipertrofia gengivale, brachidattilia, camptodattilia e prolasso della valvola mitra-

le. Il fratello più giovane è morto a 24 anni per insufficienza cardiaca. Nel fratello più grande è stata riscontrata scoliosi toracolombare all'età di 8 mesi. L'eruzione dentaria si è manifestata dopo i 2 anni. L'ipertrofia gengivale è stata notata nel primo anno e ha causato la perdita successiva di tutti i denti. A 11 anni presentava ernia inguinale bilaterale associata ad altri segni clinici. A 36 anni il fratello sopravvissuto presentava una forma grave di acne conglobata deturpante, in particolare sul viso e sulla schiena, contratture in flessione delle grandi articolazioni e cifoscoliosi. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Aarskog-Ose-Pande

Vedere: Sindrome SHORT

Sindrome di Aarskog-Scott

ORPHA915

MIM: 100050

La sindrome di Aarskog-Scott, o displasia facio-digito-genitale, è una rara malattia legata all'X, associata a facies caratteristica, aspetto peculiare delle dita e scroto "a scialle". I segni facciali comprendono impianto dei capelli a punta sulla fronte, ipertelorismo, naso rivolto verso l'alto e solchi curvilinei al di sotto del labbro inferiore. Le mani e i piedi sono piccoli e tozzi. Possono essere presenti pterigi interdigitali e clinodattilia. È caratteristica la deformità delle dita "a collo di cigno", dovuta alla iperestensione delle articolazioni interfalangee prossimali e alla flessione di quelle distali. Possono essere presenti altri segni clinici, compreso il criptorchidismo, le rime palpebrali oblique in basso e verso l'esterno, l'ipoplasia mascellare, le orecchie a coppa, la ptosi e l'edema agli arti nei bambini. Lo scroto "a scialle" nei bambini con bassa statura è tipico della sindrome di Aarskog-Scott, ma nel 20% dei casi non è presente. Questi casi vengono diagnosticati in base alla bassa statura o al ritardo mentale. Inizialmente l'altezza è inferiore al terzo percentile, ma di solito il difetto viene recuperato durante la pubertà. Uno studio ha dimostrato un effetto positivo del trattamento con ormone della crescita (GH) sulla crescita e sulla statura nell'età adulta. Circa il 30% dei casi può presentare ritardo mentale, di solito lieve. L'integrazione sociale dei pazienti e la qualità della loro vita sono soddisfacenti. Lo sviluppo sessuale è normale, ma può essere ritardato; è riportata fertilità. I segni facciali diventano meno evidenti con l'età. È presente una discreta variabilità intrafamiliare. La sindrome è causata dalle mutazioni nel gene FGD1 (displasia faciogenitale tipo 1) che mappa su Xp11.21. La mutazione viene considerata responsabile anche del ritardo mentale isolato, in assenza degli altri segni clinici della sindrome di Aarskog-Scott. Sono stati descritti casi familiari che evocano un modello di trasmissione autosomica. *Autore: Dott. S. Phadke (marzo 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Aarskog-Scott (gene FGD1)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome di Aarskog-Scott (gene FGD1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA

Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO Vincenzo

Sindrome di Aase

Vedere: Malattia di Blackfan-Diamond

Sindrome di Aase-Smith

ORPHA916

MIM: 147800

La sindrome di Aase-Smith è una malattia genetica molto rara caratterizzata da idrocefalo (da anomalia di Dandy-Walker), palatoschisi e contratture articolari gravi. Sono stati descritti meno di 20 casi. Le dita delle mani sono sottili e prive di nocche e le pieghe interfalangee sono poco marcate. I pazienti non riescono a mantenere il pugno completamente chiuso. Altre caratteristiche sono le deformità delle orecchie, la ptosi, l'incapacità ad aprire completamente la bocca, le cardiopatie e i piedi equini. L'eziologia non è nota. Al momento non è stato identificato nessun gene-malattia. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante. Le caratteristiche delle mani sono particolarmente importanti per la diagnosi. È stata ipotizzata una sovrapposizione clinica tra la sindrome di Aase-Smith e la sindrome di Gordon (si vedano questi termini), in base alla presenza, in entrambe le sindromi, di artrogriposi distale e palatoschisi. In assenza di un trattamento specifico, è utile una terapia di supporto e la correzione chirurgica. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Aase-Smith, tipo 1

Vedere: Sindrome di Aase-Smith

Sindrome di Aase-Smith, tipo 2

Vedere: Malattia di Blackfan-Diamond

Sindrome di Abruzzo-Erickson

ORPHA921

MIM: 302905

La sindrome di Abruzzo-Erickson è caratterizzata dall'associazione tra palatoschisi, coloboma, ipospadia, orecchie grandi e protrudenti, sordità, bassa statura e sinostosi omeroradiale. Sono stati descritti 4 pazienti appartenenti a un'unica famiglia (2 fratelli, la madre e la zia materna), che mostravano ampia variabilità interindividuale. In alcuni soggetti della famiglia è stato osservato un aumento dello spazio tra il II e il III dito della mano e sinostosi radio-ulnare bilaterale. I 2 fratelli (di 19 e 16 anni) avevano un'altezza inferiore al 5° percentile. Non era presente ritardo mentale. La sindrome è stata descritta come CHARGE-simile in quanto nessuno dei pazienti presentava atresia delle coane, mentre entrambi i fratelli mostravano ipospadia coronale, in assenza di altre anomalie dei genitali; la madre aveva orecchie grandi e ipoplasia mascellare, aumento dello spazio tra il II e il III dito della mano e un'anomala rugosità del palato. Probabilmente la trasmissione è recessiva legata all'X. La sordità è stata trattata con protesi acustiche. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Ackerman

ORPHA2561

MIM: 200970

La sindrome di Ackerman è caratterizzata da radici molarari piramidali e taurodontismo, associati ad anomalie variabili. È stata descritta in 2 generazioni di una famiglia. I genitori e i loro 6 figli avevano radici molarari piramidali taurodontiche o fuse. Alcuni soggetti presentavano anche ipotricosi, labbro superiore anomalo, filtro sottile e prominente e/o glaucoma giovanile. Altre caratteristiche erano l'entropion palpebrale, la sindattilia e la clinodattilia del V dito. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Adair-Dighton

Vedere: Osteogenesi imperfetta, tipo 1

Sindrome di Adams-Oliver

ORPHA74

MIM: 100300

La sindrome di Adams-Oliver è una malattia rara, caratterizzata dall'associazione tra anomalie congenite degli arti e del cuoio capelluto, spesso accompagnata da difetti di ossificazione del cranio. La prevalenza non è nota. La gravità della sindrome varia considerevolmente nei diversi pazienti. Sono caratteristiche della malattia l'aplasia congenita della cute, le anomalie trasversali degli arti e la cute marmorata telangectasica. I pazienti presentano di solito malformazioni delle mani, delle braccia, dei piedi e/o delle gambe e, a volte, deficit cognitivo. La sindrome di Adams-Oliver può associarsi a varie anomalie, come la cataratta congenita, lo strabismo e la microftalmia, le cardiopatie congenite (compresa la tetralogia di Fallot e l'atresia polmonare) e la sclerosi epatoportale. L'idrocefalo è la principale anomalia cerebrale e si può associare all'epilessia. Possono essere presenti difetti letali. L'eziopatogenesi non è chiara. La maggior parte dei casi è trasmessa con modalità autosomica dominante, ma è possibile anche una trasmissione autosomica recessiva, con ricorrenza familiare, oppure può essere sporadica. Le anomalie degli arti e del cranio necessitano di essere trattate a livello ortopedico. La presa in carico richiede un approccio multidisciplinare. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Aegenaes

Vedere: Colestasi - linfedema

Sindrome di Aicardi

ORPHA50

MIM: 304050

La sindrome di Aicardi è una malattia rara dello sviluppo neurologico, caratterizzata dalla triade agenesia del corpo calloso (totale o parziale), lacune corioretiniche caratteristiche e spasmi infantili, che interessano quasi esclusivamente le femmine. Nel Nord America e in Europa sono stati riportati circa 200 soggetti affetti, ma la prevalenza esatta è sottostimata. Sono stati descritti casi singoli di maschi a cariotipo 47,XXY. La malattia è comunemente individuata prima dei 5 mesi di vita. Oltre ai segni clinici principali, la sindrome di Aicardi presenta facies caratteristica (premascella prominente, punta del naso anteroversa, riduzione dell'angolo della sella nasale, sopracciglia rade lateralmente). Oltre alle lacune corioretiniche, è comune il coloboma. Possono essere presenti microcefalia, eterotopia periventricolare, microgiria, dilatazione dei ventricoli, cisti porencefaliche, ipotonia assiale e ipertono appendicolare con spasticità. Con il tempo si sviluppa un'epilessia refrattaria alla terapia, che si estrinseca con una varietà di crisi (spasmi infantili che possono essere asimmetrici o monolaterali, crisi epilettiche parziali) e con un "cervello diviso" all'EEG. In quasi tutti i pazienti è stato osservato deficit cognitivo e ritardo dello sviluppo, che varia da moderato a grave. In oltre un terzo dei pazienti è presente scoliosi marcata. Sono rari i disturbi gastrointestinali, le malformazioni vascolari, le mani piccole, le lesioni cutanee pigmentate e i tumori. Si ritiene che la sindrome di Aicardi sia una malattia sporadica secondaria alle mutazioni di un gene localizzato sul cromosoma X nelle femmine, che comporta una letalità embrionale precoce nei maschi emizigoti. Tuttavia, non è stata ancora identificata la regione candidata sull'X. La diagnosi si basa sui segni clinici, sull'imaging alla risonanza magnetica (RMN) e sulle indagini scheletriche. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome oculo-cerebrocutanea, con i disturbi della migrazione neuronale (si vedano questi termini) e con diverse sindromi che presentano uno o

più caratteristiche della sindrome di Aicardi. Per la presa in carico delle crisi epilettiche, è necessario un follow-up a lungo termine con un neurologo pediatra. Al momento della diagnosi deve essere iniziata la terapia visiva, del linguaggio, occupazionale e fisica. Sono raccomandati un'adeguata assistenza a livello muscoloscheletrico e un trattamento per la prevenzione delle complicazioni associate alle scoliosi. La prognosi e il tasso di sopravvivenza variano considerevolmente. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2008)*.

Associazioni

Associazione Italiana Sindrome di Aicardi - ONLUS

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome di Aicardi-Goutières

ORPHA51

MIM: 225750

La sindrome di Aicardi-Goutières (AGS) è un'encefalopatia subacuta ereditaria caratterizzata dall'associazione tra la calcificazione dei gangli basali, la leucodistrofia e la linfocitosi del liquido cerebrospinale (LCS). Finora sono stati descritti poco più di 120 casi. La maggior parte dei neonati affetti nasce a termine con parametri di crescita normali. L'esordio si presenta entro i primi giorni o mesi di vita con una grave encefalopatia subacuta (problemi alimentari, irritabilità e regressione o ritardo psicomotorio) associata a epilessia (53% dei casi), geloni sulle estremità (43% dei casi) ed episodi febbrili asettici (40% dei casi). I sintomi evolvono nel corso di mesi (con lo sviluppo di microcefalia e segni piramidali) prima che la malattia si stabilizzi. Tuttavia, sono state descritte forme meno gravi con esordio successivo a un anno di vita e mantenimento delle capacità del linguaggio e della funzione cognitiva e circonferenza cranica normale. Il fenotipo mostra una variazione inter- e intrafamiliare. La trasmissione è autosomica recessiva, anche se sono stati descritti casi di trasmissione autosomica dominante. Nel 2006, sono state identificate le mutazioni causative di quattro geni: TREX1, che codifica per una 3'-5' esonucleasi e RNASEH2A, RNASEH2B e RNASEH2C, geni che codificano per le subunità del complesso endonucleasi RNasi H2. Le mutazioni di TREX1 (25% dei casi), RNASEH2C (14% dei casi) e RNASEH2A (41% dei casi) generalmente causano un fenotipo più lieve. Nei restanti casi, non sono state riscontrate mutazioni in questi geni. La calcificazione (che interessa i gangli basali e la materia bianca), la leucodistrofia cistica (prevalentemente frontotemporale) e l'atrofia cortico-sottocorticale rappresentano i segni cardinali per la diagnosi e spesso si associano ad atrofia del corpo calloso, del tronco cerebrale e del cervelletto. Livelli elevati di IFN-alfa e la linfocitosi del LCS sono molto frequenti ma non sono segni costanti (90 e 75% dei casi, rispettivamente) allo stadio iniziale della malattia e tendono a normalizzarsi o a risolversi entro pochi anni. La diagnosi è confermata dall'individuazione di una mutazione in uno dei geni-malattia. Le principali diagnosi differenziali si pongono con le infezioni congenite TORCH (toxoplasma, rosolia, CMV, HSV1 e HSV2). La diagnosi prenatale è possibile attraverso l'analisi molecolare del liquido amniotico o del trofoblasto. Il trattamento è sintomatico (presa in carico dei problemi alimentari, del ritardo psicomotorio e, se presente, dell'epilessia). Circa l'80% dei pazienti che presentano la forma grave della malattia muore entro i primi 10 anni di vita, anche se è stato riportato un prolungamento della sopravvivenza oltre la prima decade nelle forme più lievi. *Autori: Dott. P. Blanc e Prof. I. Creveaux (giugno 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Aicardi-Goutières

Università degli Studi di Genova, GENOVA

Pr. IZZOTTI Alberto

Diagnosi molecolare della sindrome di Aicardi-Goutières (geni TREX1 e RNASEH2B)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA

Dr. CEREDA Cristina, Dr. DAVIN Annalisa, Dr. GRIECO Gaetano

Associazioni

IAGSA - International Aicardi-Goutières Syndrome Association Italia - ONLUS

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Sindrome di Alagille

ORPHA52

MIM: 118450

La sindrome di Alagille (AGS) è caratterizzata da colestasi cronica da paucità dei dotti biliari interlobulari, stenosi periferica dei rami dell'arteria polmonare, anomalie dei segmenti vertebrali, facies caratteristica, embriotoxon posteriore/anomalie del segmento anteriore, retinite pigmentosa e displasia renale. La prevalenza stimata è di circa 1/70.000. Nei neonati la malattia può manifestarsi associata a ittero prolungato con iperbilirubinemia e/o segni e sintomi cardiaci. Le anomalie cardiache includono atresia o stenosi polmonare, difetti del setto atriale e/o ventricolare, tetralogia di Fallot, dotto arterioso pervio. La colestasi è associata a iperbilirubinemia coniugata, epatosplenomegalia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e coagulopatia. Possono verificarsi anche prurito e xantomi. Tra le anomalie scheletriche minori si osservano emivertebre a farfalla (in circa il 50% dei casi), radio, ulna e falangi corti. La facies caratteristica, se presente, è evidente sin dalla nascita ed è caratterizzata da fronte prominente, occhi infossati, rime palpebrali oblique rivolte verso l'alto, ipertelorismo, sella nasale appiattita e mento appuntito. Le anomalie oftalmiche includono embriotoxon posteriore (75% dei casi), anomalia di Axenfeld (si veda questo termine), retinite pigmentosa, anomalie pupillari e del disco ottico. In alcuni casi si osservano ritardo della crescita e dello sviluppo e malassorbimento dei grassi (può verificarsi rachitismo). È possibile riscontrare displasia renale con reni piccoli (comune nella sindrome di Alagille tipo 2) e ipotiroidismo. La sindrome è dovuta alle mutazioni del gene JAG1 (20p12) che codifica per un ligando della via di segnalazione Notch. Il tipo 2 è dovuto a mutazioni del gene NOTCH2 (1p12). La trasmissione è autosomica dominante, ma sono frequenti la penetranza ridotta (fino al 50% dei casi) e il mosaicismo somatico (circa 8%). La diagnosi si basa sul quadro clinico e sull'esito della biopsia renale che evidenzia colestasi e paucità dei dotti biliari interlobulari. Le tecniche di imaging (ultrasonografia addominale, colangiografia) aiutano ad identificare l'anatomia biliare. Dovrebbe essere eseguito lo screening delle anomalie oftalmiche, scheletriche, vascolari ed endocrine (tiroide). La diagnosi può essere confermata con il sequenziamento del DNA. La diagnosi differenziale si pone con l'atresia biliare, la fibrosi epatica congenita, la fibrosi cistica, l'ittero neonatale, la malattia del rene policistico, la colestasi intraepatica familiare progressiva e la tirosinemia (si vedano questi termini). Se viene identificata una mutazione patogenetica, è possibile la diagnosi genetica prenatale attraverso l'analisi del DNA del tessuto dei villi coriali o degli amniociti in coltura. Inoltre, l'ultrasonografia dettagliata del feto può aiutare a identificare eventuali anomalie cardiache e renali. La terapia non è specifica e include una dieta ricca di carboidrati, di trigliceridi a catena media e di integratori vitaminici. Il prurito può essere ridotto con la colestiramina o il rifampin. Il trapianto di fegato è consigliato per i pazienti con malattia refrattaria. Gli interventi cardiaci o vascolari possono essere necessari in caso di lesioni sintomatiche importanti. La prognosi è di solito buona, ma possono verificarsi complicanze come cirrosi, emorragia delle varici, asciti refrattarie e peritoniti batteriche spontanee. La malattia si stabilizza di solito tra i 4 e i 10 anni d'età. In presenza di insufficienza epatica e di lesioni cardiache aumenta il rischio di morte. *Autore: Dott. P. Turnpenny (marzo 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Alagille (geni JAG1 e NOTCH2)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)
Dr. BONOMI Marco, Dr. CORDELLA Daniela, Pr. PERSANI Luca

Diagnosi molecolare della sindrome di Alagille

Ospedale Santa Chiara, PISA
Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. ROSSI Simona, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Alagille

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Sindrome di Al Awadi-Farag-Teebi

Vedere: Ipogonadismo primitivo - alopecia parziale

Sindrome di Al Awadi-Raas-Rothschild

Vedere: Focomelia, tipo Schinzel

Sindrome di Alcock

Vedere: Nevralgia del nervo pudendo

Sindrome di Aldred

Vedere: Ritardo mentale legato all'X - retinite pigmentosa

Sindrome di Al Frayh-Facharzi-Haque

Vedere: Anoftalmia - anomalie ipotalamiche - insufficienza ipofisaria

Sindrome di Al Gazali-Aziz-Salem

Vedere: Bassa statura - pterigio del collo - cardiopatia

Sindrome di Al Gazali-Dattani

ORPHA139477

MIM: 612379

Questa sindrome è caratterizzata da coloboma oculare, ittiosi, anomalie endocrine (anomalie dello sviluppo dell'ipofisi), malformazioni cerebrali e deficit cognitivo. È stata descritta in 3 bambini della stessa famiglia. La sindrome presenta una significativa sovrapposizione clinica con la sindrome CHIME e la displasia setto-ottica (si vedano questi termini). Tuttavia, i pazienti affetti dalla sindrome di Al Gazali-Dattani non presentano sordità, crisi epilettiche, oligodonzia e anomalie dei capelli, caratteristiche della sindrome CHIME e neppure ipoplasia dei nervi ottici, tipica della displasia setto-ottica. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Sindrome di Al Gazali-Donnai-Muller

Vedere: Ipoplasia ungueale di Hirschsprung

Sindrome di Al Gazali-Nair

Vedere: Osteogenesi imperfetta - retinopatia - crisi epilettiche - ritardo mentale

Sindrome di Allan-Herndon-Dudley

ORPHA59

MIM: 300523

La sindrome di Allan-Herndon-Dudley (AHDS) è una forma di ritardo mentale legata al cromosoma X, con coinvolgimento neuromuscolare, caratterizzato da ipotonia, ipoplasia muscolare e deficit cognitivo. Sono state descritte almeno 25 famiglie con 89 individui affetti. Anche se la prevalenza non è nota, uno studio identifica l'AHDS nell'1,4% dei maschi con ritardo mentale a eziologia non nota. Solo i maschi sono affetti. La malattia si manifesta con ipotonia congenita, che progredisce verso la spasticità (iperreflessia, contratture, segno di Babinski e clonie). I maschi affetti presentano anche ipoplasia muscolare e debolezza muscolare generalizzata, che si manifesta con difficoltà a reggere il capo e ritardo dello sviluppo motorio. L'ipotonia e il ritardo mentale grave sono presenti in tutti i pazienti. Il ritardo psicomotorio grave è presente fin dall'esordio (ritardo motorio e del linguaggio). L'autonomia non viene mai raggiunta. La facies è caratteristica con bocca aperta, labbro superiore "a tenda", ptosi, anomala conformazione delle orecchie, ispessimento dei tessuti molli del naso e delle orecchie e lobi delle orecchie rivolti verso l'alto. I piedi sono lunghi, sottili e ruotati esternamente. I segni oculari sono rari. Possono essere presenti convulsioni, pectus excavatum e scoliosi, probabilmente secondari all'ipotonia e all'ipoplasia muscolare. L'AHDS è causata da mutazioni nel gene SLC16A2 (Xq13.2), che codifica per il trasportatore di composti monocarbossilati di tipo 8 (MCT8), un trasportatore specifico per l'ormone tiroideo T3. Le mutazioni identificate possono essere troncanti, delezioni in frame, mutazioni missenso e nonsense. La trasmissione è recessiva legata all'X. La diagnosi si basa sul quadro clinico e sulla presenza di alterazioni nei livelli sierici degli ormoni tiroidei: i maschi che presentano livelli alti di T3 libero, ma livelli bassi o normali di T4 libero e livelli di TSH normali, dovrebbero essere sottoposti alla ricerca di mutazioni nel gene SLC16A2. La diagnosi differenziale si pone con altre forme di ritardo mentale legate all'X associate ad atassia, paraplegia spastica o ipoplasia muscolare: Apak atassia-diplegia spastica, sindrome di Arena (si veda questo termine), paraplegia spastica di Goldblatt, e ritardo mentale legata all'X - paraplegia spastica - atetosi. Anche la malattia di Pelizaeus-Merzbacher (si veda questo termine) può essere posta in diagnosi differenziale, sebbene non si associ all'ipoplasia muscolare. Dovrebbe essere considerata anche la sindrome di Snyder-Robinson (si veda questo termine) a causa dell'ipoplasia muscolare e dell'ipotonia. Alle famiglie affette dovrebbe essere offerta la consulenza genetica e dovrebbero essere informate che i maschi hanno un rischio del 50% di essere affetti se la madre è portatrice di una mutazione in SLC16A2, mentre le femmine hanno il 50% di probabilità di ereditare la mutazione se la loro madre è eterozigote per la mutazione. La diagnosi prenatale di un maschio con AHDS è possibile se la madre è portatrice di una specifica mutazione in SLC16A2. Al momento non è disponibile nessun trattamento per l'AHDS e la presa in carico consiste solo in misure di supporto. Anche se diversi pazienti sono sopravvissuti fino alla 6ª decade, le attese di vita sono in genere ridotte. *Autore: Dott. C. Schwartz (novembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Allgrove

Vedere: Sindrome della tripla A

Sindrome di Alpers

ORPHA726

MIM: 203700

La sindrome di Alpers è una cerebroepatopatia dovuta alla deplezione del DNA mitocondriale durante lo sviluppo. È caratterizzata dalla triade clinica regressione psicomotoria, epilessia e epatopatia. L'incidenza alla nascita è tra

1/100.000 e 1/250.000. I pazienti alla nascita sono asintomatici e hanno uno sviluppo normale per settimane o anni, prima della comparsa della sintomatologia. Nell'80% dei casi i sintomi si manifestano nei primi 2 anni di vita, mentre nel 20% dei casi tra i 2 e i 25 anni. I primi sintomi comprendono l'ipoglicemia a digiuno dovuta a un'epatopatia, il ritardo di crescita, l'encefalopatia infettiva, la spasticità, le mioclonie, l'epilessia focale, lo stato epilettico o l'insufficienza epatica fulminante. Nel 25% dei casi si osserva una cecità corticale con la progressione della malattia. Inorgano dismorfici gastrointestinali e cardiomiopatia. La regressione psicomotoria è episodica e si associa alle infezioni intercorrenti. Le crisi epilettiche di tipo misto sono difficilmente controllabili. Comprendono crisi generalizzate, parziali e/o atoniche, spesso con caratteristiche focali, di epilessia parziale continua (EPC) e/o mioclonie. Sono stati osservati fenotipi "Alpers-simili" senza epatopatia e clinicamente eterogenei. La trasmissione è autosomica recessiva. Il 90% dei casi con fenotipo classico e meno di un terzo dei casi con fenotipo "Alpers-simile" sono dovuti a mutazioni nel gene POLG che codifica per la DNA polimerasi gamma mitocondriale. La diagnosi precoce è difficile in quanto i sintomi non compaiono tutti insieme e la loro successione non è patognomonica. La risonanza magnetica (RM) cerebrale, normale prima della malattia, in seguito rivela una riduzione del volume cerebrale. La RM in diffusione (DWI) mostra un aspetto a tratti asimmetrico della corteccia, dei gangli della base, del talamo e del cervelletto. Spesso è interessata la corteccia occipitale. La RM spettroscopica cerebrale rileva un aumento focale del lattato e una riduzione dell'N-acetil aspartato (NAA). I livelli proteici nel liquido cerebrospinale (LCS) sono elevati. Il lattato nel sangue e nel LCS è aumentato. All'inizio l'epatopatia è lieve. È comune un aumento cronico delle transaminasi, di 2-3 volte rispetto al valore normale. La cirrosi micronodulare evolve con la comparsa di noduli rigenerativi, proliferazione dei dotti biliari e steatosi microvescicolare. Sono presenti altre alterazioni istologiche epatiche. Si manifesta un'insufficienza epatica. L'analisi di elezione per la conferma della diagnosi clinica è la ricerca di mutazioni nel gene POLG. Sia lo studio quantitativo del DNA mitocondriale (mtDNA) per la ricerca di una deplezione del mtDNA, sia lo studio delle alterazioni biochimiche della catena respiratoria mitocondriale, non sono alterati all'inizio della malattia e perciò non sono utili per la diagnosi precoce della malattia. La diagnosi prenatale è possibile nelle coppie con un precedente figlio affetto, in cui sia stata identificata una mutazione di POLG. La terapia è sintomatica. Gli anti-epilettici sono indicati per il trattamento delle crisi epilettiche, anche se l'acido valproico può causare o peggiorare l'epatopatia ed è controindicato nei casi di sospetta sindrome di Alpers. In presenza di un'insufficienza epatica, il trapianto di fegato è controindicato, poiché il soggetto muore per un'encefalopatia progressiva. Al momento non è nota l'efficacia della terapia con i cofattori mitocondriali, come CoQ10, i preparati di vitamina B, L-carnitina e creatina. La fisioterapia, evitare gli ambienti in cui si possono propagare le infezioni respiratorie comuni infantili, non digiunare per prevenire l'ipoglicemia e una nutrizione appropriata aiutano ad attenuare i sintomi e a ridurre la frequenza degli episodi neurodegenerativi, ma non sembrano in grado di migliorare la prognosi generale, che è grave. La morte sopraggiunge tra 2 mesi e 15 anni dopo la diagnosi. *Autore: Prof. R.K. Navaux (luglio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Alpers (gene POLG)

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Diagnosi molecolare della sindrome di Alpers (gene POLG)

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig.ra DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome di Alpers-Huttenlocher

Vedere: Sindrome di Alpers

Sindrome di Alport

ORPHA63

MIM: 104200

La sindrome di Alport è una frequente malattia congenita delle membrane basali, soprattutto di quelle glomerulari, che coinvolge il collagene tipo IV. La progressione del danno renale è più grave nei pazienti maschi, che presentano ematuria nella prima infanzia, molto spesso sviluppano una sordità neurosensoriale progressiva durante l'età scolastica e, di solito, un'insufficienza renale allo stadio terminale nei primi vent'anni, con o senza anomalie oculari. Le femmine hanno un decorso clinico variabile e solo una minima parte di loro è affetta in modo grave, in quanto la sindrome di Alport ha una trasmissione legata all'X. L'allele normale sul cromosoma X non mutato nelle femmine le compensa parzialmente a livello genetico. Il difetto della classica sindrome di Alport legata all'X interessa la catena alfa-5 del gene del collagene tipo IV (COL4A5), che mappa sul cromosoma Xq22, mentre le mutazioni trasmesse con le catene alfa-3 e alfa-4 del collagene tipo IV (COL4A3 e COL4A4), che mappa sul cromosoma 2, sono responsabili della forma meno frequente recessiva della sindrome. La sindrome di Alport è la causa di circa il 2,5% delle insufficienze renali terminali nei maschi negli USA, l'1,1% in India e lo 0,64% in Europa. La razza, l'etnia e l'area geografica di provenienza non sono probabilmente fattori predittivi nella sindrome di Alport; è estremamente complicato stabilire la reale eziologia del danno renale nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale e ciò probabilmente spiega le frequenze sopra riportate *Autori: Dott. A. Sessa e Dott. M. Meroni (maggio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Alport (gene COL4A5)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, PARMA
 Pr. NERI Tauro Maria, Dr. SEBASTIO Paola

Diagnosi molecolare della sindrome di Alport (gene COL4A5)

Policlinico "Le Scotte", SIENA
 Dr. BRUTTINI Mirella, Dr. MELONI Ilaria, Pr. RENIERI Alessandra

Sindrome di Alport con inclusioni leucocitarie e macrotrombocitopenia

Vedere: Sindrome di Fechtner

Sindrome di Alport con macrotrombocitopenia

Vedere: Sindrome di Epstein

Sindrome di Alport legata all'X

ORPHA88917

MIM: 301050

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Alport (gene COL4A5)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, PARMA
 Pr. NERI Tauro Maria, Dr. SEBASTIO Paola

Diagnosi molecolare della sindrome di Alport (gene COL4A5)

Policlinico "Le Scotte", SIENA
 Dr. BRUTTINI Mirella, Dr. MELONI Ilaria, Pr. RENIERI Alessandra

Sindrome di Alport - ritardo mentale - ipoplasia mediofaciale - ellissocitosi

ORPHA86818

MIM: 300194

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra la sindrome di Alport, l'ipoplasia della porzione media del viso, il ritardo mentale e l'ellissocitosi. È stata descritta in 2 famiglie. La sindrome è trasmessa come carattere legato all'X ed è dovuta alla delezione di geni contigui localizzati in Xq22.3, compresi COL4A5, FACL4 e AMMECR1. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Alström

ORPHA64

MIM: 203800

La sindrome di Alström è una malattia multisistemica caratterizzata da distrofia dei coni-bastoncelli, perdita dell'udito, obesità, resistenza all'insulina e iperinsulinemia, diabete mellito tipo 2, cardiomiopatia dilatativa (CMD), disfunzione renale ed epatica progressiva. A livello mondiale sono stati individuati circa 450 casi. I segni clinici, l'età di esordio e la gravità possono variare significativamente tra le diverse famiglie e all'interno della stessa famiglia. La distrofia retinica dei coni-bastoncelli di solito si sviluppa poche settimane dopo la nascita. I primi sintomi sono il nistagno e la fotodisforia grave o la sensibilità alla luce, che sono progressive ed evolvono verso la cecità, di solito entro la seconda decade di vita. La maggior parte dei pazienti sviluppa sordità neurosensoriale bilaterale a evoluzione lenta, che può essere leggera o moderata. La cardiomiopatia dilatativa si manifesta in circa due terzi dei pazienti neonati o adolescenti. I pazienti rischiano di essere colpiti da insufficienza cardiaca congestizia improvvisa a tutte le età. I segni precoci presenti più regolarmente comprendono l'obesità, la resistenza all'insulina e l'iperinsulinemia. I pazienti presentano facies caratteristica (occhi infossati e viso arrotondato, orecchie spesse, calvizie prematura sulla fronte e capelli sottili). La maggior parte dei bambini ha piedi piatti larghi e spessi con dita dei piedi e delle mani tozze e corte, senza polidattilia o sindattilia. Sono frequenti la nefropatia a evoluzione lenta, la disfunzione epatica, la malattia respiratoria cronica, l'ipertrigliceridemia e l'ipertensione. Molti pazienti hanno un'intelligenza normale, anche se in alcuni casi è stato osservato un ritardo dello sviluppo psicomotorio e cognitivo. La sindrome di Alström è dovuta a mutazioni del gene ALMS1 ed è trasmessa come carattere autosomico recessivo. La diagnosi è confermata dall'individuazione dei due alleli mutati o di un solo allele mutato di ALMS1 in presenza di segni clinici tipici. Se le mutazioni di ALMS1 sono note, è possibile la diagnosi prenatale e la consulenza genetica nei neonati a rischio. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Bardet-Biedl, la sindrome di Biemond tipo 2, la sindrome di Wolfram, la sindrome di Cohen, la distrofia muscolare congenita (DMC) infantile sporadica e i disturbi mitocondriali (si vedano questi termini). Non esiste una terapia specifica, ma la diagnosi e un intervento precoce possono rallentare l'evoluzione e migliorare

re le attese e la qualità di vita dei pazienti. La presa in carico prevede un attento monitoraggio e il trattamento dei sintomi clinici. Le attese di vita superano raramente i 40 anni. *Autori: Dott. J.D. Marshall, Dott. S. Beck, Dott. P. Maffei e Dott. J.K. Naggert (dicembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Alström (gene ALMS1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Sindrome di Ambras

ORPHA1023

MIM: 145701

La sindrome di Ambras è un sottotipo distinto dell'ipertricosi congenita generalizzata, caratterizzata da un eccesso di peluria fin dalla nascita. È una malattia molto rara, che non ha una predilezione geografica, etnica o sessuale. Sono stati riportati circa 40 casi nel mondo. L'intero corpo dei pazienti è coperto da peli leggermente colorati e setosi, che possono raggiungere diversi centimetri di lunghezza e sono più diffusi sul viso, sulle orecchie e sulle spalle. Con il passare del tempo, la crescita dei peli può aumentare. Non è stata osservata una loro involuzione spontanea. Le analisi istologiche rivelano la presenza di peli-velli. In casi sporadici sono stati osservati dismorfismi facciali, anomalie dei denti, esadattilia e capezzoli accessori. A differenza delle altre forme di ipertricosi, nessuno dei pazienti affetti dalla sindrome di Ambras presenta difetti metabolici o endocrini. Sebbene lo sviluppo psicomotorio sia normale, la malattia può comportare gravi conseguenze di natura psicologica. La ricorrenza di casi familiari suggerisce una base genetica e una trasmissione autosomica dominante. È stata riportata una ricorrenza in fratrie nate da genitori non affetti e non consanguinei, che può essere spiegata sia con una trasmissione autosomica recessiva sia con un mosaicismo germinale per una mutazione dominante. In pochi pazienti sono stati descritti riarrangiamenti del cromosoma 8 con punto di rottura in 8q22. La diagnosi si basa sui segni clinici e istologici e può essere supportata da analisi citogenetiche. Si raccomanda la consulenza genetica per i familiari delle persone affette dalla sindrome di Ambras. Le principali diagnosi differenziali si pongono con altri sottotipi di ipertricosi generalizzata congenita e di irtsutismo. La presa in carico consiste nella rimozione dei peli (rasature ripetute, metodi di depilazione, decolorazione e diatermia). La rimozione dei peli con il laser ha prodotto risultati tuttora oggetto di discussione. È necessario offrire un supporto psicologico e, nei casi con sequele psicologiche, può essere indicata la terapia con farmaci antidepressivi. Le anomalie eventualmente associate richiedono una presa in carico specifica. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Andermann

Vedere: Agenesia del corpo calloso - neuropatia

Sindrome di Andersen

Vedere: Paralisi periodica sensibile al potassio, tipo cardio-disritmico

Sindrome di Angelman

ORPHA72

MIM: 105830

La sindrome di Angelman (AS) è una malattia neurologica (prevalenza 1/12.000), che colpisce il cervello e causa un'associazione di segni clinici, che comprendono il ritar-

do motorio, l'andatura atassica, il ritardo mentale con linguaggio essenziale o assente, le convulsioni, i disturbi del sonno, caratteristici dismorfismi facciali e l'aspetto "felice". Le convulsioni di solito compaiono prima dei 3 anni di vita e possono associarsi a caratteristiche alterazioni elettroencefalografiche: 1) onde delta ampie, accentuate nella regione frontale (spesso oltre 300 mv); 2) onde theta diffuse e ritmiche oltre 100 mv; 3) onde theta appuntite, ritmiche a 5-6/s, sul terzo posteriore del cervello, che formano complessi con piccole punte. L'AS origina dalla perdita di funzione di un gene(i) nella regione 15q11-q13, che è soggetta a imprinting genetico. Il/i gene(i) AS si esprime esclusivamente sul cromosoma materno. La perdita della regione AS materna può verificarsi con cinque meccanismi genetici: delezione, disomia uniparentale paterna, difetto di imprinting, mutazione del gene UBE3A che codifica per una ligasi dell'ubiquitina e altri meccanismi non noti. Anche se tutti i meccanismi producono conseguenze simili sullo sviluppo neurologico, per quanto riguarda il rischio di ricorrenza esistono differenze molto importanti tra le classi genetiche di AS. Il trattamento della AS comprende la fisioterapia e la terapia psicomotoria, la logopedia, il supporto psicologico ed educativo e i farmaci per trattare l'epilessia e i disturbi del comportamento e del sonno. *Autore: Prof. J. Campos-Castelló (settembre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI

Pr. CALABRESE Giuseppe, Pr. PALKA Giandomenico

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Università degli Studi dell'Aquila, L'AQUILA

Pr. D'ALESSANDRO Elvira

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA

Pr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. PITTALIS Maria Carla, Pr. RIZZO Nicola

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi citogenetica della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda USL Cesena, CESENA (FC)

Dr. PRAGLIOLA Antonella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedale Santa Maria delle Croci, RAVENNA

Dr. TOSCHI Mila, Dr. TURCI Alessandra, Dr. VALENTI Annamaria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. PECILE Vanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, ROMA

Dr. AMINI Mostafà, Dr. CALVIERI Fabrizio, Dr. STAGNI Maria Letizia, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Sapienza Università di Roma - Policlinico Universitario, ROMA
Pr. *ELLI Raffaella*, Pr. *MARCUCCI Liana*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. *COVELLO Domenico*, Dr. *PERRONI Lucia*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedali Riuniti di Bergamo, BERGAMO
Dr. *FACCHINETTI Barbara*, Dr. *GIUSSANI Ursula*

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)
Pr. *BRESOLIN Nereo*, Dr. *RAGGI Maria Elisabetta*

Diagnosi molecolare e citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)
Dr. *MAGGI Federico*, Pr. *SIMONI Giuseppe*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera S. Anna, COMO
Dr. *GIUDICI Carola*, Dr. *LINGERI Riccardo*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Istituto Auxologico Italiano, MILANO
Dr. *BESOZZI Marco*, Dr. *GIARDINO Daniela*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Università degli Studi di Milano, MILANO
Dr. *MARTINOLI Emanuela*, Pr. *RIVA Paola*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera "San Paolo" - Università degli Studi di Milano, MILANO
Pr. *COGGI Guido*, Dr. *GRIMOLDI Maria Grazia*

Diagnosi molecolare e citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. *CROCI Danilo*, Dr. *DE GRAZIA Ugo*, Dr. *SCIACCA Francesca*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. *ZELANTE Leopoldo*

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. *MURRU Stefania*, Pr. *ROSATELLI Maria Cristina*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedale Santa Chiara, PISA
Dr. *ROSSI Simona*, Dr. *SIMI Paolo*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedale Santa Chiara, TRENTO
Dr. *ELENGIKAL Paul*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedale Civile, BASSANO DEL GRAPPA (VI)
Dr. *BONFANTE Aldo*, Dr. *SACCILOTTO Donatella*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedale San Martino, BELLUNO
Dr. *FUNES Silvia*, Dr. *IUZZOLINO Paolo*, Dr. *LO CUNSOLO Crocifissa*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. *LENZINI Elisabetta*, Pr. *ZACHELLO Franco*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Laboratorio Analisi CITOTEST, SARMEOLA DI RUBANO (PD)
Dr. *CARDARELLI Laura*, Dr. *ESPOSITO Giuseppe*, Dr. *GOMIRATO Sara*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedale Civile S.S. Giovanni e Paolo, VENEZIA
Dr. *BARTOLONI Lucia*, Dr. *GION Massimo*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman (gene SNRPN)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. *BERNARDI Franca*, Dr. *SOLERO G. Pietro*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA
Dr. *CELLI Paola*, Dr. *MONTALDI Anna*

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI
Pr. *PALKA Giandomenico*, Pr. *STUPPIA Liborio*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio - Università "Magna Graecia" di Catanzaro, CATANZARO
Dr. *BONAPACE Giuseppe*, Dr. *CONCOLINO Daniela*, Dr. *MORICCA Maria Teresa*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

P.S.I. "Elena d'Aosta", NAPOLI
Dr. *ZATTERALE Adriana*

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman (gene SNRPN)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. *ANDRIA Generoso*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI
Dr. *CAVALIERE Maria Luigia*, Dr. *FIORETTI Gennaro*

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA
Dr. *PEDRINI Elena*, Dr. *SANGIORGI Luca*, Dr. *SGARIGLIA Federica*

Diagnosi di citogenetica molecolare e molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. *FERLINI Alessandra*, Dr. *SENSI Alberto*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

AUSL di Imola, IMOLA (BO)
Dr. *BARONCINI Anna*, Dr. *BATTAGLIA Paola*, Dr. *CAPUCCI Antonella*

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA
Dr. *CROCI Gianfranco*, Dr. *FRANCHI Fabrizia*, Dr. *MARINELLI Maria*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE
Dr. *CROVATTO Marina*, Dr. *PIVETTA Barbara*, Dr. *TESSITORI Giovanni*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader Willi/Angelman

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi di citogenetica molecolare e molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

BIOS S.p.A., ROMA

Dr. PRIMA Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. DI ROSA Cristiana, Dr. NARDONE Anna Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda USL RMA - Centro per la Salute della Donna S. Anna, ROMA

Dr. GELLI Gian Franco, Dr. IACOBELLI Nadia, Dr. MUZI Maria Cristina, Dr. RASO Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman (geni SNRPN e UBE3A)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. ANGIONI Adriano, Dr. LOMBARDO Antonietta, Dr. ROBERTI Maria Cristina

Diagnosi molecolare e citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Consultorio di Genetica S.r.l., ROMA

Dr. BALDI Marina, Dr. SESSA Maria Teresa

Diagnosi citogenetica e molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader Willi/Angelman

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA

Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolare e citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman (gene SNRPN)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman (gene SNRPN)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA

Pr. BARLATI Sergio, Dr. BELLOTTI Daniela, Dr. MARCHINA Eleonora, Dr. PIOVANI Giovanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA

Dr. CAVALLI Pietro, Dr. RIBOLI Barbara

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman (gene SNRPN)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)

Dr. RUSSO Silvia

Diagnosi molecolare e citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera- Ospedale Civile di Legnano, LEGNANO (MI)

Dr. LOTZNIKER Milvia, Dr. PRIVITERA Orsola,

Dr. STIOUI Sabine

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Università degli Studi di Pavia, PAVIA

Pr. ZUFFARDI Orsetta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Presidio Ospedaliero "Città di Sesto San Giovanni", SESTO SAN GIOVANNI (MI)

Dr. DI GREGORIO Palma, Dr. MONGUZZI Antonio,

Dr. RODESCHINI Ornella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI

Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi molecolare e citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedali Riuniti "Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi", ANCONA

Dr. DISCEPOLI Giancarlo, Dr. PIERMATTEI Paola

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)

Dr. BERTORELLI Roberto, Dr. VARRIALE Luigia

Diagnosi citogenetica della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman, con analisi Metilazione, FISH, UPD

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola, Dr. SAVIN Elisa

Diagnosi citogenetica della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedale di Venere - ASL Bari, BARI

Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Università degli Studi di Sassari, SASSARI

Dr. FOGU Giuseppina, Pr. MONTELLA Andrea, Dr. SANNA Raimonda

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

LABOGEN S.a.S., CATANIA

Dr. GRILLO Agata

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA

Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. BOSCO Paolo

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CALI Francesco, Pr. ROMANO Valentino

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman (geni SNRPN, UBE3A)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi di citogenetica e molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BRUTTINI Mirella, Pr. RENIERI Alessandra

Diagnosi citogenetica ad alta risoluzione della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Poliambulatorio, PERUGIA

Pr. GALLI Francesco, Dr. MARIOTTI Giacomo, Dr. POMILI Giovanni

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera "Monteluce Silvestrini", PERUGIA

Pr. DONTI Emilio, Dr. PRONTERA Paolo

Diagnosi molecolari (MLPA, UPD, sequenziamento UBE3A) e citogenetica (FISH) della sindrome di Prader-Willi/Angelman (regione 15q11-13, gene UBE3A)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Arcella Analisi Mediche Biolab S.r.l., PADOVA

Dr. CAMURRI Lamberto, Dr. GASPARONI Gianluigi, Dr. LIPPI Elisabetta, Dr. PREGNOLATO Giovanna

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman (gene UBE3A e test di metilazione regione critica PWS/AS del cromosoma 15)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Associazioni

AIAS - Associazione Italiana per l'Assistenza agli Spastici - ONLUS

Occhi per Comunicare - ONLUS

ORSA - Organizzazione Sindrome di Angelman

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Sindrome di Antley-Bixler

ORPHA83

MIM: 207410

La sindrome di Antley-Bixler è una malattia molto rara, caratterizzata da craniosinostosi con ipoplasia mediofaciale, sinostosi radio-omerale, incurvamento dei femori e contratture articolari. È stata descritta in 30 pazienti. I bambini presentano una fisionomia facciale caratteristica, che comprende fronte alta e bombata, naso piatto e ipoplasia della porzione media del viso, associata a proptosi e orecchie displastiche. Sono state osservate anche aracnodattilia e/o camptodattilia. La sindrome si associa spesso ad altre malformazioni (cardiache, anali o vertebrali). Possono essere presenti anche anomalie urogenitali, con ambiguità sessuale da difetti della steroidogenesi. Lo sviluppo cognitivo è variabile. La sindrome è geneticamente eterogenea. Sono state identificate due forme: la sindrome di Antley-Bixler tipo 1 si associa alle mutazioni eterozigoti del gene FGFR2 (10q26) in assenza di

anomalie della steroidogenesi, mentre la sindrome di Antley-Bixler tipo 2 si associa alla mutazione omozigote del gene POR (7q11.2), che codifica per la citocromo P450-ossido-reduktasi (POR), che riveste un ruolo diretto nella steroidogenesi. La sindrome di Antley-Bixler tipo 2 può quindi associarsi ad ambiguità sessuale, anche se in forma incostante. La trasmissione è autosomica recessiva. Un quadro clinico simile si osserva nei pazienti esposti in utero al fluconazolo, un inibitore della lanosterolo 14-alfa-demetilasi. La terapia è sintomatica e comprende un trattamento precoce neurochirurgico e polmonare. La prognosi è infausta, dato che la maggior parte dei pazienti muore nel corso dell'infanzia, a causa di complicanze respiratorie. *Autore: Dott. G. Baujat (gennaio 2007)*.

Associazioni

Fedra ONLUS

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome di Antley-Bixler, tipo 1

Vedere: Sindrome di Antley-Bixler

Sindrome di Antley-Bixler, tipo 2

Vedere: Sindrome Antley-Bixler-simile - genitali ambigui - difetti della steroidogenesi

Sindrome di Apert

ORPHA87

MIM: 101200

La sindrome di Apert è una patologia malformativa caratterizzata dall'associazione di facio-craniosinostosi e sindattilia ossee e cutanee alle mani e ai piedi. L'incidenza è stata stimata in circa 1/50.000 nascite. La craniosinostosi è bicoronale ed è evidente sin dalla nascita. Il sistema longitudinale (suture metopiche e sagittali) è insolitamente ampio, anche nei primi mesi di vita. La mascella superiore è gravemente ipoplasica, causando malocclusione e una mandibola inferiore protrudente. La facies è di solito ampia con naso a becco. Le anomalie oculari includono ipertelorismo e, a volte, grave esoftalmo. La sindattilia delle mani e dei piedi può essere totale (aspetto "a manopola" delle mani e "a calza" dei piedi) o colpire soltanto il II, III e IV raggio. Il ritardo mentale è frequente e spesso di grave entità, di solito associato a malformazioni cerebrali. All'incirca il 50% dei pazienti presenta un incremento della pressione intracranica. La maggior parte dei pazienti (più del 98%) presenta una mutazione (Ser252Trp o Pro253Arg) nel gene che codifica per il recettore del fattore di crescita dei fibroblasti di tipo 2 (FGFR2). Le mutazioni che determinano l'inserzione di elementi Alu nell'esone 9, o in prossimità di esso, di FGFR2 sono responsabili degli altri casi. La correzione precoce (prima dei 6 mesi di vita) della craniosinostosi può migliorare la prognosi mentale: un numero significativo di pazienti che si sono sottoposti a un intervento chirurgico precoce ha poi mostrato prestazioni intellettuali normali. La correzione dell'ipoplasia mascellare e dell'ipertelorismo non dovrebbe essere eseguita prima dei 4 anni (a eccezione dei casi particolarmente gravi). *Autore: Dott. E. Lajeunie (novembre 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Apert (gene FGFR2)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome di Apert (gene FGFR2)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare delle cranio sinostosi (sindromi di Apert, Crouzon e Pfeiffer) (geni FGFR1, FGFR2, FGFR3)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare delle craniosinostosi (geni FGFR3 e FGFR2)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare delle craniosinostosi

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi molecolare della sindrome di Apert (gene FGFR2)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Associazioni

AIAS - Associazione Italiana per l'Assistenza agli Spastici - ONLUS

Sindrome di Arena

Vedere: Ritardo mentale legato all'X - paraplegia spastica con depositi di ferro

Sindrome di Arias

Vedere: Sindrome di Crigler-Najjar, tipo 2

Sindrome di Arima

Vedere: Sindrome cerebello-oculo-renale

Sindrome di Arkless-Graham

Vedere: Acrodisostosi

Sindrome di Armfield

Vedere: Ritardo mentale legato all'X, tipo Armfield

Sindrome di Arts

Vedere: Atassia - atrofia ottica - sordità - letalità

Sindrome di Ascher

ORPHA1253

MIM: 109900

La sindrome di Ascher è caratterizzata dall'associazione tra blefarocalasia e labbro doppio. Si tratta di una malattia molto rara, descritta in meno di 15 pazienti. La blefarocalasia è caratterizzata da una tumefazione edematosa ricorrente e da un aumento della distensione delle palpebre, con atrofia della cute, blefarofimosi e pseudoepicanto. Il ripiegamento della mucosa orale conferisce l'aspetto di labbro doppio, che di solito interessa il labbro superiore, anche se può riguardare anche il labbro inferiore. Inoltre possono essere presenti gozzo eutiroideo, ipertelorismo, ptosi, naso grosso con estremità ampia, palato ogivale, clinodattilia del III dito della mano e, in uno stadio più avanzato, ernia del grasso orbitale e prolasso della ghiandola

lacrimale. I casi noti sono probabilmente dovuti a mutazioni autosomiche dominanti originate de novo, ma al momento non è stato identificato il gene-malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Asperger

ORPHA1162

MIM: 300494

La sindrome di Asperger (AS) è stata descritta per la prima volta nel 1944 dal Dott. Hans Asperger, pediatra austriaco. Recentemente è stata classificata come malattia pervasiva dello sviluppo. Si tratta di una malattia neurobiologica, che si considera appartenente allo spettro dell'autismo. I pazienti hanno una capacità intellettuale normale, ma presentano delle abilità caratteristiche, che sono evidenti sin dall'infanzia. Possono mostrare comportamenti e deficit marcati nelle capacità sociali e nella comunicazione. L'AS è una malattia poco comune e sono disponibili solo pochi dati sulla sua prevalenza, anche se sembra essere più frequente nei maschi. Non è disponibile un trattamento o una cura specifica. Tutti gli interventi sono soprattutto sintomatici e/o riabilitativi. *Autore: Dott. T. Attwood (dicembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Atkin-Flaitz

ORPHA1193

MIM: 300431

La sindrome di Atkin-Flaitz è caratterizzata da ritardo mentale medio-grave, bassa statura, macrocefalia, e facies caratteristica. È stata descritta in 11 maschi e 3 femmine su 3 generazioni successive di una famiglia. I maschi presentavano anche macrorchidismo postpuberale. La trasmissione è legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Ausems-Wittebol Post-Hennekam

Vedere: Labioschisi - retinopatia

Sindrome di Baird

Vedere: Assenza delle impronte digitali - milia congenita

Sindrome di Bakrania-Ragge

ORPHA139471

MIM: 607932

Questa sindrome è caratterizzata da anoftalmia o microftalmia, distrofia retinica e/o miopia associate, in alcuni casi, ad anomalie cerebrali. È stata descritta in 2 famiglie. Può essere presente anche polidattilia. Le analisi di linkage hanno identificato mutazioni nel gene BMP4, che riveste un ruolo nello sviluppo dell'occhio. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Balikova-Vermeesch

Vedere: Microtia - coloboma oculare - imperforazione del dotto nasolacrimale

Sindrome di Ballard

ORPHA93395

MIM: 112440

La sindrome di Ballard è caratterizzata da ipoplasia delle falangi distali del lato ulnare della mano e accorciamento di uno o più metacarpi. Al contrario della brachidattilia tipo E, i pazienti con la sindrome di Ballard hanno una statura normale. La sindrome è stata descritta in 12 membri di 4 generazioni di una famiglia. La trasmissione sembra autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Vedere: Brachidattilia

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Baller-Gerold

ORPHA1225

MIM: 218600

La sindrome di Baller-Gerold è caratterizzata dall'associazione tra craniosinostosi coronarica e difetti radiali (oligodattilia, aplasia o ipoplasia del pollice, aplasia o ipoplasia del radio). Sono stati descritti circa 30 casi, anche se la prevalenza della sindrome non è nota. La craniosinostosi e i difetti radiali si presentano alla nascita e si associano a dismorfismi facciali (brachicefalia, esoftalmo, prominenza della fronte, ipoplasia del naso, bocca piccola, palato ogivale). Durante i primi mesi di vita può comparire occasionalmente poichiloderma. È pressoché costante il ritardo della crescita, mediamente -4DS. Nell'infanzia può essere presente aplasia o ipoplasia della rotula. L'intelligenza è di solito normale. I pazienti mostrano suscettibilità ai tumori, in particolare all'osteosarcoma. La sindrome di Baller-Gerold è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene RECQL4 (8q24.3). RECQL4 fa parte della famiglia genica delle RecQ-elicasasi, responsabili anche di altre malattie che predispongono ai tumori. Non è stata definita la percentuale dei pazienti con mutazioni in questo gene. La diagnosi della sindrome di Baller-Gerold si basa su criteri clinici. A causa delle numerose diagnosi differenziali, l'identificazione di una mutazione del gene RECQL4 può aiutare a chiarificare lo spettro diagnostico, la consulenza genetica e la presa in carico. La principale diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Rothmund-Thomson (RTS) e la sindrome RAPADILINO, entrambe dovute alle mutazioni del gene RECQL4 (si vedano questi termini). Diversi autori hanno ipotizzato un continuum fenotipico tra queste malattie: è possibile che rappresentino espressioni diverse della stessa patologia. Altre diagnosi differenziali si pongono con la sindrome di Roberts e l'anemia di Fanconi, che si associano spesso a difetti dei raggi radiali, ma raramente presentano craniosinostosi, e con la sindrome di Saethre-Chotzen, caratterizzata da craniosinostosi coronarica, di solito in assenza di anomalie radiali (si vedano questi termini). L'associazione tra craniosinostosi e ipoplasia dei raggi radiali caratterizza anche la sindrome da esposizione fetale all'acido valproico (si veda questo termine). La presenza di poichiloderma consente di escludere altre malattie. È possibile la diagnosi prenatale sui villi coriali (CVS), nei casi in cui siano state identificate nel caso indice (omozigote o eterozigote) le mutazioni patogeniche del gene RECQL4. L'ecografia può essere utile per identificare le anomalie degli arti e le alterazioni morfologiche del cranio. Il trattamento consiste nella correzione chirurgica della craniosinostosi bilaterale nei primi 6 mesi di vita e, se necessario, nella pollicizzazione del dito indice per la ricostruzione del pollice. Durante il monitoraggio dei pazienti, deve essere posta particolare attenzione ai dolori ossei, alla claudicazione o alle fratture, a causa del rischio di osteosarcoma. Deve essere evitata l'esposizione al sole, a causa del rischio di tumore cutaneo e di fotosensibilità. La prognosi dei pazienti con mutazioni del gene RECQL4, omozigoti o eterozigoti, è legata all'aumento del rischio di sviluppare un tumore. *Autore: Prof. L. Faivre (aprile 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Bamforth

ORPHA1226

MIM: 241850

L'ipotiroidismo congenito si manifesta in un neonato ogni 3.000-4.000; tuttavia alcuni di questi bambini presentano agenesia della tiroide (atireosi). La sindrome di Bamforth, che associa ipotiroidismo atiroideo e palatoschisi, è stata descritta in 5 pazienti appartenenti a 3 famiglie, in due delle quali erano presenti due fratelli affetti. I primi tre pazienti (due fratelli e una bambina di un'altra famiglia) presentavano anche peli irti, atresia delle coane ed epiglottide bifida. Tutte e tre le gravidanze erano state complicate da polidramnios nel terzo trimestre, probabilmente secondario all'atresia coanale. Questi segni tuttavia non erano presenti negli altri due pazienti, che presentavano solo agenesia della tiroide e palatoschisi. Questo quadro, caratterizzato da agenesia della tiroide, palatoschisi, epiglottide bifida e atresia delle coane, è causato dalla mutazione omozigote missenso nel gene che codifica il fattore-2 (TTF-2) di trascrizione della tiroide. Inoltre, è stata identificata una mutazione nel gene FOXE1 nei due fratelli maschi descritti più recentemente, nati da genitori consanguinei, che presentavano ipotiroidismo congenito, atireosi e palatoschisi. Quando l'ipotiroidismo viene osservato alla nascita e nel caso in cui i bambini ricevano regolarmente una terapia sostitutiva a base di tiroxina, lo sviluppo fisico, quello puberale e la funzione dell'ipofisi anteriore sono normali. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Bamforth-Lazarus

Vedere: Sindrome di Bamforth

Sindrome di Bangstad

ORPHA1227

MIM: 210740

La sindrome di Bangstad, una rara associazione tra nanismo primitivo "a testa di uccello", atassia progressiva, gozzo, insufficienza gonadica primitiva e diabete mellito insulino-resistente, è stata descritta in 2 fratelli, nei quali erano elevate le concentrazioni plasmatiche di TSH, PTH, LH, FSH, ACTH, glucagone e insulina, che agiscono attraverso i recettori della membrana cellulare. È stato suggerito che il difetto di base in questi pazienti coinvolga la membrana cellulare. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Banki

ORPHA1228

MIM: 109300

Nel 1965 è stata descritta una famiglia ungherese nella quale le persone di 3 generazioni mostravano la fusione dell'osso semilunare e cuneiforme del polso, clinodattilia, clinometacarpia, brachimetacarpia e leptometacarpia (diafisi sottile). Si tratterebbe di una mutazione dominante. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (gennaio 2004)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba

ORPHA109

MIM: 153480

Si tratta di una sindrome polimalformativa a trasmissione autosomica dominante. I principali segni clinici sono: macroce-

falia, lipomi multipli, polipi amartomatosi intestinali, malformazioni vascolari e macchie pigmentate sul pene. Circa la metà dei pazienti sviluppa ipotonìa, ritardo psicomotorio e ritardo mentale da lieve a grave. I pazienti presentano caratteristiche cliniche simili a quelle della malattia di Cowden, sindrome che predispone al cancro, soprattutto della tiroide e della mammella. Nei pazienti con sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba il rischio neoplastico non è accertato con chiarezza. La sindrome è dovuta alle mutazioni del gene oncosoppressore PTEN, che codifica per una tirosina fosfatasi sul cromosoma 10q. Le mutazioni sono localizzate soprattutto negli esoni 6 e 7. *Autore: Prof. D. Lacombe (gennaio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba (gene PTEN)

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. BOCCONE Loredana, Dr. LOUDIANOS Georgios

Diagnosi molecolare della sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba (gene PTEN)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)
Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Diagnosi molecolare della sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba (gene PTEN)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga, ORBASSANO (TO)
Pr. DE MARCHI Mario, Dr. GIACHINO Daniela

Diagnosi molecolare della sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba (geni PTEN, BMP1A)

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI
Pr. RESTA Nicoletta

Diagnosi molecolare della sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba (gene PTEN)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi molecolare della sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba (gene PTEN)

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA
Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO Vincenzo

Sindrome di Baraitser-Burn

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 4

Sindrome di Baraitser-Winter

Vedere: Coloboma dell'iride - ptosi - deficit cognitivo

Sindrome di Barakat

Vedere: Ipoparatiroidismo - sordità - malattia renale

Sindrome di Barber-Say

ORPHA1231

MIM: 209885

La sindrome di Barber-Say è una malattia rara osservata in meno di 10 pazienti. È caratterizzata da iperticosi congenita generalizzata, facies caratteristica (agenesia o ipoplasia delle sopracciglia e delle ciglia, ipertelorismo/telecantho, ectropion bilaterale, radice del naso piatta, narici anteverse, naso globoso, labbra sottili, macrostomia, malformazioni delle orecchie), cute iperelastica e ridondante, capezzoli ipoplasi e assenza delle ghiandole mammarie. La dentizione è tardiva. In un caso i genitori erano consanguinei, mentre in un altro è stata osservata una trasmissione madre/figlio, unico esempio di ricorrenza familiare. Oltre ai segni caratteristici della sindrome, la madre aveva palatoschisi e ipoacusia trasmessa lieve, mentre il figlio presentava scroto "a scialle", ipospadia e lieve ipoacusia. Queste osservazioni non permettono di determinare se l'eredità sia autosomica recessiva, autosomica dominante o dominante legata all'X. La sindrome di Barber-

Say differisce dalla sindrome abefaria-macrostomia, ma le due condizioni possono essere dovute a mutazioni alleliche. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Bardet-Biedl

ORPHA110

MIM: 209900

La sindrome di Bardet-Biedl (BBS) è una ciliopatia con coinvolgimento multisistemico. La prevalenza europea è stimata tra 1/125.000 e 1/175.000. La malattia è caratterizzata dall'associazione tra obesità, retinite pigmentosa, polidattilia postassiale, reni policistici, ipogenitalismo e difficoltà di apprendimento, che di solito si presenta diversi anni dopo l'esordio della malattia. L'espressione clinica è variabile, anche se molti pazienti presentano quasi tutti i segni durante il decorso della malattia. La retinite pigmentosa è l'unico segno costante dopo l'infanzia. La BBS si associa anche ad altri segni gravi che comprendono il diabete, l'ipertensione, le cardiopatie congenite e la malattia di Hirschsprung (si veda questo termine). L'ampio spettro clinico osservato nella BBS si associa a significativa eterogeneità genetica. La malattia è trasmessa per lo più come carattere autosomico recessivo, ma in alcuni casi è stata osservata una trasmissione triallelica. Sono state identificate mutazioni di 12 geni diversi (da BBS1 a BBS12), associati specificatamente a questo fenotipo. Questi geni codificano per le proteine coinvolte nello sviluppo e nella funzione del cilio primario. L'assenza o la disfunzione delle proteine BBS esita in anomalie ciliari in organi come il rene o l'occhio. Tuttavia, la relazione che esiste tra i sintomi e la disfunzione ciliare rimane ignota per alcuni dei segni della BBS. Il riconoscimento del quadro clinico è importante ai fini della diagnosi che può essere confermata dalle analisi molecolari, rendendo possibile un'adeguata consulenza genetica per le famiglie e la diagnosi prenatale. La diagnosi differenziale si pone con le sindromi di Alström, McKusick-Kaufman e Meckel-Gruber (si vedano questi termini). I pazienti affetti da BBS necessitano di un trattamento medico multidisciplinare. I difetti renali sono i segni che mettono maggiormente a rischio la vita dei pazienti, in quanto possono esitare in insufficienza renale allo stadio finale e richiedere un trapianto renale. La perdita progressiva della vista dovuta alla distrofia retinica, associata a deficit cognitivo moderato (se presente), disturbi comportamentali, ipomia e obesità, influiscono negativamente sulla vita sociale dei pazienti. *Autori: Dott. C. Rooryck e Prof. D. Lacombe (dicembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Barnes

Vedere: Displasia toraco-laringo-pelvica

Sindrome di Barraquer-Simons

Vedere: Lipodistrofia parziale acquisita

Sindrome di Barth

ORPHA111

MIM: 302060

La sindrome di Barth è una malattia metabolica caratterizzata da cardiomiopatia dilatativa, più raramente di tipo ipertrofica, neutropenia, miopatia scheletrica, difetto di crescita e 3-metilglutaconico aciduria. Tuttavia il quadro clinico può avere un'espressione variabile e si può presentare progressivamente o all'improvviso. Nella maggior parte dei casi la malattia si manifesta durante l'infanzia. La presentazione iniziale più comune è l'arresto cardiaco. La sindrome di Barth sembra molto rara, ma può colpire tutti i gruppi etnici. Successivamente alla

sua caratterizzazione clinica e biochimica, il gene-malattia è stato mappato in Xq28, utilizzando il clonaggio posizionale; l'analisi mutazionale ha identificato il gene G4,5 (anche definito TAZ, tafazina). Sono state identificate oltre 20 mutazioni. Il trattamento è essenzialmente di supporto e la presa in carico dovrebbe essere multidisciplinare, in particolare a carico dei cardiologi e degli ematologi. *Autore: Dott. P. De Lonlay (febbraio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare della sindrome di Barth (gene TAZ)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitochondriali

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Sindrome di Bartter

ORPHA112

MIM: 241200

La sindrome di Bartter è caratterizzata dall'associazione tra alcalosi ipokaliemica, livelli elevati di renina plasmatica e aldosterone, ipotensione arteriosa e resistenza vascolare all'angiotensina II. La prevalenza è stimata in 1/830.000. Sebbene siano state descritte sei varianti genetiche, solo due forme della malattia possono essere distinte in base ai criteri clinici: sindrome di Bartter prenatale o infantile (in particolare, i pazienti con i genotipi 1, 2 e 4), caratterizzata da polidramnion, parto prematuro, poliuria, disidratazione, ipercalcemia e nefrocalcolosi; sindrome di Bartter classica (in particolare, i pazienti con genotipo 3, ma anche alcuni pazienti con genotipo 4), caratterizzata da poliuria-polidipsia nella prima infanzia, nell'infanzia e nell'età adulta, disidratazione e un ritardo variabile della curva della crescita staturale-ponderale. I livelli di calcio nell'urina sono normali o leggermente più elevati. I segni/sintomi caratteristici sono la perdita dell'udito nella sindrome di Bartter tipo 4 e l'ipocalcemia nella sindrome di Bartter tipo 5. La sindrome di Bartter è dovuta a un difetto di riassorbimento del sodio, del potassio e del cloro nell'ansa di Henle. Quattro delle varianti genetiche della sindrome di Bartter sono trasmesse come caratteri autosomici recessivi. Sono dovute a mutazioni eterozigoti composte o omozigoti in quattro geni che codificano per proteine coinvolte nel riassorbimento del cloro nella parte ascendente dell'ansa di Henle: il gene SLC12A1 (15q15-21), che codifica per il cotrasportatore sodio-potassio-cloro NKCC2 nella sindrome di Bartter tipo 1; il gene KCNJ11 (11q21-25), che codifica per il canale del potassio ROMK nella forma tipo 2; il gene CLCNKB (1p36), che codifica per il canale basolaterale del cloro nella forma tipo 3; il gene BSND (1p31), che codifica per la barttina, una sottounità del canale del cloro nella forma tipo 4. Un'ultima variante (tipo 5) viene trasmessa come carattere autosomico dominante e si associa a mutazioni attivanti eterozigoti del gene CASR (3q13.3-q21), che codifica per il recettore del calcio. La diagnosi si basa sul quadro clinico, sui livelli di elettroliti pla-

smatici (bicarbonato, magnesio, calcio, renina e aldosterone) e sull'escrezione degli elettroliti urinari, del calcio e del magnesio. La diagnosi definitiva viene fornita dai test genetici. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome pseudo-Bartter (abuso di diuretici, vomito surrettizio), la sindrome di Gitelman, la fibrosi cistica e la celiachia (si vedano questi termini). Possono essere utili test diagnostici sugli amniociti nelle gravidanze delle donne che hanno figli affetti, sui pazienti e sui potenziali portatori eterozigoti (consanguinei dei soggetti affetti). Il trattamento comprende la supplementazione orale di potassio, l'indometacina e, possibilmente, i diuretici, in grado di risparmiare il potassio. In situazioni di stress (malattie concomitanti, interventi chirurgici, traumi) i livelli degli elettroliti nel sangue possono cambiare rapidamente e quindi è necessario un immediato e significativo trattamento endovenoso. Nei casi gravi le attese di vita sono ridotte; l'insufficienza renale è rara. La qualità della vita non è buona, la crescita è ridotta e il tasso di ospedalizzazione medica è elevato. *Autore: Dott. G. Colussi (luglio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Bartter tipo 4 (gene BSND)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. EMMA Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome di Bartter tipo 1 (gene SLC12A1), tipo 2 (gene KCNJ1) e tipo 3 (gene CLCNKB)

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
Dr. GHIRINGHELLI BORSA Nicolò, Dr. SYREN Marie-Louise, Dr. TEDESCHI Silvana

Diagnosi molecolare della sindrome di Bartter tipo 3 (gene CLCNKB)

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
Dr. GHIRINGHELLI BORSA Nicolò, Dr. SYREN Marie-Louise, Dr. TEDESCHI Silvana

Diagnosi molecolare della sindrome di Bartter tipo 2 (gene KCNJ1)

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
Dr. GHIRINGHELLI BORSA Nicolò, Dr. SYREN Marie-Louise, Dr. TEDESCHI Silvana

Associazioni

AIAS - Associazione Italiana per l'Assistenza agli Spastici - ONLUS

Sindrome di Bartter con sordità

ORPHA89938

MIM: 602522

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Bartter tipo 4 (gene BSND)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. EMMA Francesco

Sindrome di Bartter, forma adulta

Vedere: Sindrome di Bartter, forma classica

Sindrome di Bartter, forma classica

ORPHA93605

MIM: 607364

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Bartter tipo 1 (gene SLC12A1), tipo 2 (gene KCNJ1) e tipo 3 (gene CLCNKB)

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
Dr. GHIRINGHELLI BORSA Nicolò, Dr. SYREN Marie-Louise, Dr. TEDESCHI Silvana

Diagnosi molecolare della sindrome di Bartter tipo 3 (gene CLCNKB)

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
 Dr. GHIRINGHELLI BORSA Nicolò, Dr. SYREN Marie-Louise,
 Dr. TEDESCHI Silvana

Sindrome di Bartter, forma prenatale ORPHA93604

MIM: 241200

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome di Bartter tipo 1 (gene SLC12A1), tipo 2 (gene KCNJ1) e tipo 3 (gene CLCNKB)**

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
 Dr. GHIRINGHELLI BORSA Nicolò, Dr. SYREN Marie-Louise,
 Dr. TEDESCHI Silvana

Diagnosi molecolare della sindrome di Bartter tipo 2 (gene KCNJ1)

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
 Dr. GHIRINGHELLI BORSA Nicolò, Dr. SYREN Marie-Louise,
 Dr. TEDESCHI Silvana

Sindrome di Bartter, tipo 3

Vedere: Sindrome di Bartter, forma classica

Sindrome di Basan ORPHA1235

MIM: 129200

Questa sindrome è caratterizzata da displasia ectodermica (con anomalie della cute e delle unghie), assenza dei dermatoglifi e presenza di una plicatura sulle dita. È stata descritta in meno di 30 pazienti. È stata osservata una trasmissione padre/figlio. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome di Bassoe

Vedere: Distrofia muscolare - cataratta congenita - ipogonadismo

Sindrome di Battaglia-Neri

Vedere: Epilessia - microcefalia - displasia scheletrica

Sindrome di Bazex ORPHA166113

La sindrome di Bazex è una sindrome paraneoplastica rara, caratterizzata da lesioni acrali psoriasiche. Sono stati descritti circa 145 casi. La sindrome colpisce più frequentemente i maschi dopo i 40 anni (età media all'esordio, 61 anni) e al momento sono state osservate solo 12 femmine affette. I pazienti presentano eruzioni eritematosquamose psoriasiche asimmetriche, simmetriche e acrali. Le sedi maggiormente interessate sono le orecchie (79%), le unghie (75%), il naso (63%), le dita (61%), le mani (57%) e i piedi (50%). È caratteristico il coinvolgimento isolato dell'elice delle orecchie. Le lesioni possono estendersi alle guance, ai gomiti, alle ginocchia e al tronco. Il prurito può essere presente nel 18% dei casi. Il quadro istologico non è specifico e comprende l'iperplasia epidermica psoriasica, l'ipercheratosi con paracheratosi e gli infiltrati linfocitari perivascolari nel derma. Nel 70% dei casi, le lesioni cutanee precedono i sintomi e la diagnosi di tumore maligno, che è di solito un carcinoma a cellule squamose delle vie aerodigestive superiori. La patogenesi della

sindrome di Bazex non è ancora nota. Potrebbe essere causata dalla produzione di fattori di crescita epidermici da parte delle cellule tumorali o da una cross-reattività tra gli antigeni epidermici e tumorali. La diagnosi si basa sulle evidenze cliniche e istologiche. Per individuare gli eventuali processi tumorali deve essere effettuata la valutazione completa delle vie aerodigestive superiori. La diagnosi differenziale si pone con la psoriasi, le dermatiti allergiche da contatto, la fotosensibilità, le dermatomiositi (si vedano questi termini), l'eruzione da farmaci, il lupus eritematoso cutaneo (si veda questo termine) e le micosi. Le dermatosi possono rispondere al trattamento con acitretina, da sola o in associazione con la fototerapia UVA. Le lesioni cutanee regrediscono con il trattamento del tumore coesistente, mentre le lesioni ungueali possono persistere. La ricorrenza delle lesioni cutanee in un paziente trattato con successo implica ricorrenza del processo tumorale. La prognosi correla con la neoplasia presente. *Autori: Dott. J.N. Dauendorffer e Prof. P. Saiag (novembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Bazex-Dupré-Christol ORPHA113

MIM: 301845

La sindrome di Bazex-Dupré-Christol è una genodermatosi rara con predisposizione all'insorgenza precoce del carcinoma delle cellule basali (basocellulari). Sono stati descritti 143 casi, con un'elevata frequenza in Francia e in Belgio. La malattia si manifesta nel periodo neonatale o nell'infanzia. È caratterizzata da ipotricosi, ipoidrosi, papule miliari e carcinoma a cellule basali a esordio precoce. È frequente l'atrofia dermica follicolare, che è più comune sul dorso delle mani e dei piedi, sulla superficie estensoria dei gomiti e delle ginocchia e sul viso. L'ipotricosi colpisce il cuoio capelluto e occasionalmente le sopracciglia. Le papule miliari e il carcinoma basocellulare si localizzano prevalentemente sul viso. Il carcinoma basocellulare si sviluppa nel 40% dei pazienti, di solito nella seconda o terza decade di vita. Altri segni comuni sono gli amartomi delle cellule basali, i tricocpeliomi e, molto raramente, l'atopia, la cheratosi pilare, l'ittiosi, l'aracnodattilia con iperlissità articolare, l'osteocnondrite, la sordità e le difficoltà di apprendimento. La trasmissione è dominante, legata all'X. Il gene è stato mappato sul braccio lungo del cromosoma X, nella regione Xq24-q27.1. Come gene candidato, è stato proposto UBE2A (Xq24), che codifica per una proteina coinvolta nella riparazione del DNA danneggiato dalle radiazioni ultraviolette. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Gorlin, nella quale si sviluppano precocemente i carcinomi basocellulari, la condrodiplosia puntata dominante legata all'X (si vedano questi termini), nelle quali può essere presente l'atrofia dermica follicolare. Anche la sindrome di Rombo e la sindrome da amartoma follicolare basaloide (si vedano questi termini) dovrebbero essere considerate nella diagnosi differenziale. La presa in carico si basa sulla fotoprotezione e nell'individuazione precoce del carcinoma delle cellule basali. L'intervento chirurgico e, a volte, la criochirurgia o l'imiquimod per uso topico, sono indicati per il carcinoma delle cellule basali. È controindicata la radioterapia. *Autori: Dott. J.N. Dauendorffer e Prof. P. Saiag (ottobre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Beals ORPHA115

MIM: 121050

La sindrome di Beals, o aracnodattilia contratturale congenita (CCA), è una malattia del tessuto connettivo, caratterizzata da contratture multiple in flessione, aracnodattilia, cifoscoliosi grave, padiglioni auricolari abnormi e ipoplasia muscolare. Sebbene i segni clinici siano simili a quelli asso-

ciati alla sindrome di Marfan (MFS), la presenza di contratture articolari multiple (in particolare a livello dei gomiti, delle ginocchia e delle articolazioni delle dita), le orecchie "martellate" e l'assenza di una dilatazione aortica significativa sono caratteristiche della sindrome di Beals, mentre sono rare nella MFS. L'incidenza della CCA non è nota e la sua prevalenza è difficilmente stimabile, data la sovrapposizione con la MFS. La sindrome di Beals è una malattia a trasmissione autosomica dominante, che origina dalla mutazione del gene *FBN2*, localizzato sul cromosoma 5q23. Il numero dei pazienti identificati è aumentato dopo l'individuazione delle mutazioni nel gene *FBN2*. È possibile la diagnosi prenatale molecolare. L'ecografia consente di evidenziare le contratture articolari e l'ipocinesia, nei casi sospetti. Il trattamento è sintomatico. È stato osservato un miglioramento spontaneo della camptodattilia e delle contratture, ma in ogni caso permane una camptodattilia residua. Gli interventi chirurgici precoci sulla scoliosi possono prevenire le complicazioni nell'età adulta. Si suggeriscono valutazioni cardiologiche e oftalmologiche. *Autori: Prof. E. Tuncbilek e Dott. Y. Alanay (giugno 2006)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Beals-Hecht

Vedere: Sindrome di Beals

Sindrome di Bean

Vedere: Sindrome del nevo blu

Sindrome di Beare-Stevenson

Vedere: Cutis gyrata - acanthosis nigricans - craniosinostosi

Sindrome di Bechterew

Vedere: Spondiloartrite anchilosante

Sindrome di Beckwith-Wiedemann

ORPHA116

MIM: 130650

La sindrome di Beckwith-Wiedemann (SBW) è una malattia da iperacrescimento, caratterizzata da macrosomia, macroglossia, organomegalia e anomalie dello sviluppo (in particolare difetti della parete addominale associati a onfalocelo). I soggetti affetti sono predisposti a sviluppare tumori di tipo embrionale (più frequentemente il tumore di Wilms o nefroblastoma). L'incidenza stimata della SBW è di 1/13.700 nati vivi. La SBW è una patologia poligenica causata da disregolazione dell'espressione dei geni presenti nella regione cromosomica 11p15, che è una regione soggetta a imprinting. Sono stati implicati vari difetti della regione cromosomica 11p15 e i difetti epigenetici sono responsabili di circa due terzi dei casi. La gestione del soggetto affetto da SBW comprende il trattamento chirurgico dell'onfalocelo e il monitoraggio dell'ipoglicemia nel periodo neonatale. Comprende anche il trattamento della macroglossia e lo screening per il tumore embrionale che può essere agevolato dalla genotipizzazione. Una serie di recenti osservazioni ha suggerito che la tecnologia per la riproduzione assistita (ART) potrebbe incrementare il rischio di malattie da imprinting e, in particolare, di SBW. *Autori: Dott. C. Gicquel, Dott. S. Rossignol e Prof. Y. Le Bouc (marzo 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Beckwith-Wiedemann

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA
Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMÌ Corrado

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Beckwith-Wiedemann

Ospedali Riuniti di Bergamo, BERGAMO
Dr. FACCHINETTI Barbara, Dr. GIUSSANI Ursula

Diagnosi molecolare e citogenetica molecolare della sindrome di Beckwith-Wiedemann

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)
Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Beckwith-Wiedemann

Istituto Auxologico Italiano, MILANO
Dr. BESOZZI Marco, Dr. GIARDINO Daniela

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Beckwith-Wiedemann

Università degli Studi di Milano, MILANO
Dr. MARTINOLI Emanuela, Pr. RIVA Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Beckwith-Wiedemann

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi molecolare della sindrome di Beckwith-Wiedemann

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome di Beckwith-Wiedemann (geni H19, UPD11, CDKN1C)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)
Pr. LARIZZA Lidia, Dr. RUSSO Silvia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Beckwith-Wiedemann

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE
Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Beckwith-Wiedemann

Arcella Analisi Mediche Biolab S.r.l., PADOVA
Dr. CAMURRI Lamberto, Dr. GASPARONI Gianluigi, Dr. LIPPI Elisabetta, Dr. PREGNOLATO Giovanna

Associazioni

AIBWS - Associazione Italiana Sindrome di Beckwith-Wiedemann - ONLUS
Fedra ONLUS
ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome di Beemer-Ertbruggen

ORPHA1237

MIM: 209970

È stata descritta una rara associazione di malformazioni, in 2 fratelli morti nei primi mesi di vita. Presentavano idrocefalo, cardiopatia congenita, ossa addensate, facies insolita con rime palpebrali rivolte in basso e verso l'esterno, naso globoso, sella nasale ampia, micrognazia, labbro superiore lungo. Presentavano anche trombocitopenia e, uno di essi, ambiguità sessuale, inquadrata come pseudoermafroditismo. I genitori erano consanguinei, in accordo con l'ipotesi di una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Behr

ORPHA1239

MIM: 210000

La sindrome di Behr associa atrofia ottica e sintomi neurologici. È una malattia simile alla sindrome di Costeff, dalla

quale si distingue per l'assenza di anomalie metaboliche. Ha una trasmissione autosomica recessiva e si ritiene geneticamente eterogenea, anche se finora non è stato identificato nessun gene-malattia. La sua frequenza non è nota ed entrambi i sessi sono colpiti. L'atrofia ottica può comportare un difetto visivo lieve o grave, è a esordio precoce e si associa spesso a nistagmo sensoriale. I sintomi neurologici mostrano variabilità inter- e intrafamiliare e possono comprendere epilessia mioclonica, paraplegia spastica progressiva da coinvolgimento delle vie piramidali, disartria, segni extrapiramidali, atassia, incontinenza urinaria, ritardo mentale, perdita della sensibilità da danno delle colonne posteriori e contratture muscolari (soprattutto agli arti inferiori). La sintomatologia è progressiva, si manifesta durante l'infanzia e diventa evidente nella seconda decade di vita. A questa età, la maggior parte dei pazienti è costretta a rimanere in casa o non è più capace di camminare. Spesso è necessario intervenire chirurgicamente per allungare il tendine di Achille o il muscolo adduttore lungo. Le indagini neuroradiologiche rivelano in alcuni casi atrofia del cervelletto e anomalie diffuse e simmetriche della sostanza bianca. *Autore: Dott. C. Orssaud (marzo 2005)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
KÓROS - Associazione per Promuovere la Ricerca e la Prevenzione delle Malattie Oculari Infantili - ONLUS

Sindrome di Behrens-Baumann-Vogel

Vedere: Displasia oculocerebrale

Sindrome di Bellini

Vedere: Acroscifodisplasia metafisaria

Sindrome di Bencze

ORPHA1241

MIM: 141350

La sindrome di Bencze, o iperplasia emifacciale con strabismo, è una affezione rara descritta solo in 2 famiglie, che presentavano numerose persone affette su diverse generazioni. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante. La sindrome comprende uno sviluppo anomalo dello scheletro facciale e dei tessuti molli. Il neurocranio e l'orbita non sono coinvolti. L'asimmetria facciale può essere isolata o associarsi ad ambliopia e/o strabismo convergente. Lo strabismo può interessare l'occhio del lato affetto o quello controlaterale. Alcune persone della famiglia possono presentare strabismo alternante, non associato ad ambliopia. Una delle famiglie note associava schisi palatina sottomucosa. L'intelligenza era normale. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Berardinelli-Seip

Vedere: Lipodistrofia congenita di Berardinelli-Seip

Sindrome di Berdon

Vedere: Ipperistalsi intestinale - microcolon megacistico - idronefrosi

Sindrome di Bernard-Soulier

ORPHA274

MIM: 153670

La sindrome di Bernard-Soulier (SBB), nota anche come distrofia trombocitica emorragica, è una malattia emorragica ereditaria dei megacariociti/piastrine, caratterizzata dalla tendenza al sanguinamento, piastrine giganti e riduzione del nu-

mero delle piastrine. Questa sindrome è estremamente rara. I segni clinici comprendono la porpora, l'epistassi, le emorragie, i sanguinamenti gengivali e gastrointestinali. La trasmissione è autosomica recessiva. Questa malattia è dovuta al deficit quantitativo o funzionale del complesso glicoproteico GPIb-V-IX, un recettore formato da molte subunità, limitato alle piastrine, necessario per l'emostasi primaria fisiologica. Il complesso GPIb-V-IX si lega al fattore di von Willebrand, consentendo alle piastrine di aderire e di formare il tappo piastrinico a livello delle lesioni vascolari. I geni che codificano per le quattro subunità del recettore, GPIb alpha, GPIb beta, GPV e GPIX, sono situati rispettivamente sui cromosomi 17p12, 22q11.2, 3q29 e 3q21. Sono stati identificati difetti genetici in GPIb alpha, GPIb beta e GPIX, ma non in GPV. La diagnosi si basa sull'allungamento del tempo di sanguinamento, la presenza di piastrine molto grandi (macrotrombocitopenia), la diminuzione del numero delle piastrine, l'assenza dell'aggregazione piastrinica indotta dalla ristocetina e l'espressione ridotta o assente del complesso GPIb-V-IX. È stata notata una netta diminuzione del consumo di protrombina. Il trattamento delle emorragie e la profilassi chirurgica necessitano di solito di trasfusioni piastriniche. La prognosi è generalmente buona, quando viene seguita una terapia adeguata, anche se dopo i traumi e gli interventi chirurgici o nel corso delle mestruazioni si possono verificare episodi emorragici gravi. *Autore: Dott. F. Lanza (novembre 2006)*. Tratto da Bernard-Soulier syndrome (Hemorrhagic thrombocytopenic dystrophy). Orphanet J Rare Dis. 2006;1(1):46.

Laboratori

Diagnosi molecolare e biochimica della sindrome di Bernard-Soulier

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Diagnosi molecolare della sindrome di Bernard-Soulier (gene GP1BA)

CEINGE - Centro di Ricerca per l'Ingegneria Genetica, NAPOLI

Pr. IOLASCON Achille

Sindrome di Bickers-Adams

Vedere: Idrocefalo da stenosi dell'acquedotto di Silvio

Sindrome di Biemond

Vedere: Brachidattilia - nistagmo - atassia cerebellare

Sindrome di Binder

ORPHA1248

MIM: 155050

La sindrome di Binder è una rara anomalia dello sviluppo, che colpisce soprattutto la porzione anteriore della regione della mascella e del naso. Le persone affette presentano appiattimento e iposviluppo (ipoplasia) della parte mediana della faccia, con naso abnormemente corto e sella appiattita, mascella iposviluppata, prognatismo e/o "morso inverso" (o malocclusione di classe III). In alcuni casi è stata osservata ipoplasia delle falangi distali delle dita delle mani. L'eziologia e la patogenesi della sindrome non sono note. La malattia colpisce meno di un neonato ogni 10.000, ma è probabilmente sottodiagnosticata. La maggior parte dei casi è sporadica, ma in alcuni casi di ricorrenza può essere sospettata una trasmissione autosomica recessiva o dominante, a penetranza ridotta, oppure un'origine multifattoriale. Sono state descritte fenocopie della sindrome di Binder in bambini esposti in utero alla fentoina o al deficit di vitamina K, indotto da farmaci (anticoagulanti) o da litiasi biliare. Alcuni autori considerano la sindrome di Binder una condizione allelica alla condrodiplosia puntata. Altri suggeriscono che la displasia maxillonasale tipo Binder non rappresenti un'entità nosologica distinta o una sindrome, ma piuttosto un'anomalia aspecifica della regione

maxillonasale. È possibile eseguire la diagnosi prenatale, con ecografie bidimensionali e tridimensionali (visualizzazione del profilo piatto; ipoplasia ossea), a partire dalla 20^a settimana di amenorrea. In considerazione della notevole variabilità delle alterazioni anatomiche presenti nella sindrome di Binder, la correzione chirurgica (ortodonzia, chirurgia plastica) deve essere adattata a ogni singolo caso. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Birt-Hogg-Dubé

ORPHA122

MIM: 135150

La sindrome di Birt-Hogg-Dubé (BHD) è caratterizzata da lesioni cutanee, tumori renali e cisti polmonari, che possono esitare in pneumotorace. Si tratta di una malattia rara, che deve il suo nome a tre medici canadesi che l'hanno scoperta nel 1977. La prevalenza della sindrome di BHD è stimata in 1/200.000, ma l'incidenza esatta non è nota. Sono note più di 100 famiglie. I tumori renali variano dall'oncocitoma benigno, ai carcinomi maligni delle cellule renali, comprendenti i sottotipi cromofobo, a cellule chiare e papillare. In alcuni soggetti si possono sviluppare tumori renali ibridi. Le lesioni cutanee, che sono caratteristiche, sono definite fibrofollicolomi e sono caratterizzate dalla proliferazione circoscritta del collagene e dei fibroblasti attorno ai follicoli piliferi distorti, dai quali le cellule basali protendono verso lo stroma fibromucoso circostante. Altre lesioni cutanee caratteristiche sono i tricodiscomi e gli acrocordoni. I sintomi dermatologici della BHD si sviluppano di solito nella terza e nella quarta decade di vita e persistono indefinitivamente. I segni cutanei di solito si sviluppano prima del tumore renale associato. Le cisti polmonari sono caratterizzate dalla dilatazione cistica degli spazi alveolari, che variano da foci microscopici a lesioni di pochi millimetri di diametro. Le cisti, che hanno pareti sottili, sono circoscritte alla periferia da epitelio cuboide. La rottura delle cisti è dovuta alla pressione che si determina nell'inspirazione, che causa pneumotorace. La sindrome di BHD viene trasmessa come carattere autosomico dominante. È stato localizzato un possibile gene-malattia sul cromosoma 17p11.2. Questo gene codifica per la follicolina e, sebbene non sia ancora nota la funzione del suo prodotto, si ritiene che sia una componente della via mTOR (come altre proteine correlate all'amartoma) e che abbia un ruolo nello sviluppo dei tumori e delle altre lesioni. La diagnosi si basa sul riconoscimento dei segni clinici e sulle analisi istologiche, che confermano la presenza dei tricodiscomi, dei fibromi perifollicolari e dei fibrofollicolomi. La diagnosi differenziale delle papule solide multiple della sindrome di BHD dipende dalla tipologia della lesione cutanea, epiteliale, mesodermica o mista. Le persone affette e i loro familiari beneficiano della consulenza genetica e dei test diagnostici. Non è disponibile nessun trattamento medico specifico per i sintomi cutanei. Il trattamento definitivo per i fibromi perifollicolari solitari è la loro rimozione chirurgica. Inoltre, possono essere consigliate altre opzioni, come la dermoabrasione e l'elettroessiccazione, anche se le lesioni possono ricomparire dopo questi trattamenti. I soggetti affetti dalla sindrome di BHD devono essere monitorati e devono essere presi in carico i segni polmonari, quelli renali e quelli gastrointestinali. La prognosi dipende dal grado del coinvolgimento degli organi interni e dal tipo di tumore renale presente. *Autori: Dott. X.J. Yang e Dott. L. Lertsburapa (novembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Birt-Hogg-Dubé (gene FLCN)

Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, CUNEO
Dr. MAFFÈ Antonella, Dr. UNGARI Silvana
ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome di Björnstad

ORPHA123

MIM: 262000

La sindrome di Björnstad è caratterizzata da sordità neurosensoriale congenita e pili torti. Finora sono stati riportati meno di 50 casi. La perdita dell'udito di solito si manifesta molto precocemente, spesso nel primo anno di vita. I pili torti, una malattia dello stelo del capello che assume un aspetto appiattito e attorcigliato, rendono i capelli molto fragili e i pazienti spesso perdono i capelli nel primo anno di vita. La sindrome di Björnstad è una malattia a trasmissione autosomica recessiva. È dovuta alle mutazioni del gene BCS1L. Le mutazioni dello stesso gene causano anche la sindrome GRACILE (si veda questo termine). *Autore: Dott. P. Reygagne (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Bloch-Sulzberger

Vedere: Incontinentia pigmenti

Sindrome di Bloom

ORPHA125

MIM: 210900

La sindrome di Bloom (BS) è una rara malattia autosomica recessiva, che appartiene al gruppo delle sindromi da rotture cromosomiche. La BS è caratterizzata da instabilità genetica marcata, compresa elevata frequenza di scambi tra cromatidi fratelli, e predisposizione a un'ampia gamma di tumori, simili a quelli che colpiscono di solito la popolazione generale. I segni clinici costanti della BS sono il ritardo proporzionato della crescita pre- e postnatale e la predisposizione ai tumori. Altri segni clinici sono la dolicocefalia, l'eritema telangectasico facciale fotosensibile, le chiazze cutanee iper- e ipopigmentate e l'immunodeficienza medio-grave, che si estrinseca con infezioni ricorrenti alle vie respiratorie e all'intestino. L'unico criterio oggettivo per la diagnosi di BS è un aumento di circa 10 volte negli scambi tra cromatidi fratelli (SCEs) nelle cellule dei pazienti, rispetto alle cellule normali. La diagnosi clinica è confermata dall'analisi citogenetica che dimostra una caratteristica instabilità cromosomica. La BS è dovuta alla mutazione omozigote del gene BLM, che codifica per un DNA elicasi 3'-5', un membro della famiglia RecQ. La funzione della proteina BLM non è nota, ma varie evidenze indicano un suo ruolo nel mantenimento della stabilità genomica durante la replicazione, la ricombinazione e la riparazione del DNA. La frequenza della BS nella popolazione non è nota, soprattutto per l'estrema rarità della malattia. Tra gli ebrei ashkenaziti la frequenza della BS è di circa 1/48.000. Questo è dovuto a un effetto fondatore, in quanto l'1% degli ebrei ashkenaziti è eterozigote per la mutazione BLM^{Ash}. Non è disponibile una terapia risolutiva per la BS. Tuttavia, la presa in carico dei pazienti con BS deve essere accurata, per assicurare la diagnosi precoce di cancro. *Autore: Dott. M. Amor-Guérét (febbraio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica della sindrome di Bloom

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. PECILE Vanna

Diagnosi citogenetica della sindrome di Bloom

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)
Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi citogenetica della sindrome di Bloom

P.S.I. "Elena d'Aosta", NAPOLI
Dr. ZATTERALE Adriana

Diagnosi citogenetica della sindrome di Bloom

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE
Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi molecolare della sindrome di Bloom

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi citogenetica della sindrome di Bloom

Università degli Studi di Catania, CATANIA

Pr. MATTINA Teresa, Pr. PAVONE Lorenzo

Diagnosi citogenetica della sindrome di Bloom

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Associazioni

Fedra ONLUS

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome di Bohring

Vedere: Sindrome C-simile

Sindrome di Bohring-Opitz

Vedere: Sindrome C-simile

Sindrome di Boichis

Vedere: Sindrome di Senior-Boichis

Sindrome di Bonneau-Beaumont

Vedere: Cataratta - iperferritinemia

Sindrome di Bonneman-Meinecke-Reich ORPHA1261

MIM: 225755

La sindrome di Bonnemann-Meinecke-Reich riguarda l'associazione tra diverse anomalie dello sviluppo e della crescita: encefalopatia con ritardo mentale lieve, dismorfismi, craniosinostosi e bassa statura da deficit dell'ormone della crescita. La malattia può esordire con un ritardo dello sviluppo motorio nel primo anno di vita, spasticità e degenerazione retinica. L'imaging cerebrale mostra calcificazioni dei nuclei lenticolari e, a volte, ventricolomegalia. Questa sindrome è stata descritta solo in 2 famiglie, ognuna con 2 fratelli affetti, in accordo con una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Bonnet-Dechaume-Blanc

Vedere: Sindrome di Wyburn-Mason

Sindrome di Böök

ORPHA1262

MIM: 112300

La sindrome di Böök è stata descritta in 25 soggetti su 4 generazioni in una famiglia svedese. Le caratteristiche della sindrome comprendono l'aplasia dei premolari, l'iperidrosi e l'incanutimento precoce. La trasmissione è chiaramente autosomica dominante a elevata penetranza. È stato descritto solo un altro paziente, probabilmente affetto dalla stessa sindrome, che mostrava altre caratteristiche: palato stretto, unghie ipoplasiche, sopracciglia scomposte, linea monolaterale delle quattro dita e ipoplasia dei dermatoglifi. È stato ipotizzato che le scarse osservazioni della sindrome di Böök riflettano le limitate conseguenze sui pazienti, oppure la difficoltà della diagnosi, in quanto i singoli sintomi sono presi in

carico da specialisti diversi. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome di Booth-Haworth-Dilling

Vedere: Encefalomiopatia mitocondriale - aminoacidopatia

Sindrome di Borjeson-Forsman-Lehmann ORPHA127

MIM: 301900

La sindrome di Borjeson-Forsman-Lehmann è una rara malattia genetica legata all'X, caratterizzata da ritardo mentale associato a difetto endocrino. Questa malattia è causata da mutazioni nel gene PHF6 che mappa sulla regione Xq26q27. La forma adulta generalmente si manifesta con: 1) ritardo mentale con crisi epilettiche, muscolatura iposviluppata e iperlassità articolare, 2) ipogonadismo misto con testicoli piccoli e molli (8 mL), micropene, scarsa peluria al pube e bassi livelli di testosterone, 3) ginecomastia che si sviluppa dopo la pubertà, 4) progressivi dismorfismi con facies grossolana da ispessimento del tessuto connettivo, occhi infossati accentuati da sopracciglia prominenti, rime palpebrali strette e/o ptosi, orecchie lunghe e "carnose", con lobi grandi ma normalmente sagomati, 5) frequenti problemi di vista (ipermetropia, cataratta a esordio prima dei 30 anni). I neonati sono obesi, ipotonicità, hanno grandi orecchie, micropene ed iniziano a camminare tardi. Il quadro clinico e la sintomatologia dei maschi affetti rivelano un fenotipo lieve e variabile che progredisce con l'età. Generalmente nel primo anno di vita i bambini sono ipotonicità con difetto di crescita, orecchie grandi e genitali esterni piccoli. Nell'età scolare i bambini presentano problemi di apprendimento e lieve bassa statura, con crescente obesità del tronco e ginecomastia. La circonferenza cranica è di solito normale e si può osservare macrocefalia. Permangono le orecchie grandi e i genitali piccoli. Le dita dei piedi sono piccole e le dita delle mani sono affusolate e morbide. Nella tarda adolescenza e nella vita adulta si evidenzia l'aspetto facciale grossolano classicamente descritto. Alcune femmine eterozigoti mostrano segni clinici più moderati, ad esempio dita delle mani affusolate e accorciamento delle dita dei piedi. Il 20% presenta significativi problemi di apprendimento e il 95% presenta inattivazione preferenziale dell'X. L'incidenza delle forme sporadiche non è nota. Una terapia a base di testosterone può aumentare le capacità intellettive e indurre una perdita di peso quando i livelli di testosterone sono bassi. La diagnosi differenziale delle sindromi legate a obesità si pone con la sindrome di Prader-Willi, la sindrome di Bardet-Biedl o la sindrome di Wilson-Turner. *Autore: Prof. C. Moraine (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Bork

Vedere: Sindrome trico-retinico-dento-digitale

Sindrome di Bosley-Salih-Alorainy

ORPHA69737

MIM: 601536

La sindrome di Bosley-Salih-Alorainy è caratterizzata da strabismo congenito di Duane, sordità neurosensoriale profonda, malformazioni cardiovascolari, ipoventilazione, ritardo dello sviluppo motorio e, in alcuni pazienti, deficit intellettivo o autismo. È stata descritta in 9 pazienti appartenenti a 5 famiglie consanguinee. La sindrome è causata da mutazioni omozigoti nel gene HOXA1 e si trasmette come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Bosma-Henkin-Christiansen

Vedere: Ipoplasia nasale - ipogonadismo

Sindrome di Boucher-Neuhauser

Vedere: Atassia - ipogonadismo - distrofia coroidea

Sindrome di Bourneville

Vedere: Sclerosi tuberosa

Sindrome di Bowen-Conradi

ORPHA1270

MIM: 211180

La sindrome di Bowen-Conradi è un'associazione di malformazioni, descritta solo negli hutteriti, membri di una religione anabattista nata dalla riforma protestante. La maggior parte dei pazienti vive in Nord America, ossia nel Canada occidentale (Alberta, Manitoba e Saskatchewan) e nella parte nord-settentrionale e occidentale degli Stati Uniti (Montana, Dakota del Nord, Dakota del Sud e Stato di Washington). Sono stati descritti circa 40 casi di questa sindrome autosomica recessiva nella popolazione hutterita, dove la prevalenza è stata calcolata in 1/355 abitanti. I neonati presentano basso peso alla nascita, microcefalia e lieve limitazione articolare. Presentano anche naso prominente, micrognazia, clinodattilia del V dito, piedi torti e muoiono nei primi mesi di vita. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Bowen, tipo Hutterita

Vedere: Sindrome di Bowen-Conradi

Sindrome di Boyadjiev-Jabs

Vedere: Displasia cranio-lenticulo-suturale

Sindrome di Brachmann-de Lange

Vedere: Sindrome di Cornelia de Lange

Sindrome di Bradbury-Eggleston

Vedere: Insufficienza pura del sistema autonomo

Sindrome di Braddock-Jones-Superneau

Vedere: Craniosinostosi - malformazione di Dandy-Walker - idrocefalo

Sindrome di Braun-Bayer

Vedere: Nefrosi - sordità - anomalie delle vie urinarie e delle dita

Sindrome di Bronsiegel-Zelnick

Vedere: Aplasia cutanea congenita - linfangectasia intestinale

Sindrome di Brown-Vialetto-Van Laere

ORPHA97229

MIM: 211530

La sindrome di Brown-Vialetto-Van Laere (BVVL) è una malattia neurologica rara, caratterizzata dalla paralisi pontobulbare progressiva, associata a sordità neurosensoriale. Sono stati descritti 57 casi in poco più di 100 anni. Il rapporto femmina/maschio è circa 3:1. L'età di esordio oscilla tra l'infanzia

e la 3ª decade. La sindrome inizia spesso con una sordità neurosensoriale, che di solito è progressiva e grave. A livello neurologico sono per lo più coinvolti i nervi cranici inferiori ed è presente un danno dei motoneuroni degli arti. Altri segni clinici riguardano la compromissione dell'apparato respiratorio (il segno non neurologico più comune), la debolezza degli arti, il linguaggio farfugliato, la debolezza dei muscoli della faccia, del collo e delle spalle. Può essere presente atrofia ottica, retinite pigmentosa, iperpigmentazione della macula e disfunzione del sistema nervoso autonomo. L'eziopatogenesi non è certa. Circa il 50% dei casi è familiare, con una trasmissione che sembra essere autosomica recessiva. Gli altri casi sono sporadici. La diagnosi di solito si basa sul quadro clinico. Le indagini, compresi gli studi neurofisiologici, l'imaging con la risonanza magnetica cerebrale, la biopsia muscolare e le analisi del liquido cerebrospinale sono utili per escludere altre cause o per confermare i rilievi clinici. Le diagnosi differenziali si pongono con la sindrome di Fazio-Londe, la sclerosi laterale amiotrofica, la sindrome di Nathalie, la sindrome di Boltshauser e la malattia dei motoneuroni di Madras (si vedano questi termini). Il trattamento con steroidi o immunoglobuline per via intravenosa riesce a stabilizzare temporaneamente la sindrome. Tuttavia, i capisaldi della presa in carico consistono nei trattamenti di supporto e sintomatologici, in particolare la ventilazione assistita e il mantenimento dell'alimentazione attraverso la gastrostomia. Il decorso clinico della BVVL è variabile e comprende il progressivo deterioramento (in almeno la metà dei casi), il deterioramento progressivo con periodi di stabilità (un terzo dei casi) e il deterioramento con periodi improvvisi di peggioramento (appena un quinto dei casi). A partire dai primi sintomi, un terzo dei pazienti sopravvive per 10 o più anni. *Autore: Dott. S. Sathasivam (aprile 2008)*. Tratto da Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:9.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Brown-Vialetto-Van Laere (gene C20ORF54)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA
Dr. CEREDA Cristina

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Sindrome di Bruck

ORPHA2771

MIM: 259450

La sindrome di Bruck è caratterizzata dall'associazione tra osteogenesi imperfetta e contratture articolari congenite. La prevalenza non è nota, ma sono stati finora riportati meno di 40 casi. I segni comprendono osteoporosi e fragilità ossea, contratture articolari progressive, a volte associate a pterigi, ossa wormiane e scoliosi da deformità delle vertebre e da bassa statura. Lo sviluppo mentale è normale. La sindrome è geneticamente eterogenea: in una famiglia il locus è stato mappato sul cromosoma 17p12 (sindrome di Bruck 1), ma in altri soggetti sono state identificate le mutazioni del gene *PLD2* (3q24) che codifica per la telopeptide lisilidrossilasi (sindrome di Bruck 2). La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Brugada

ORPHA130

MIM: 601144

La sindrome di Brugada (SB) è caratterizzata da sovraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni elettrocardiografiche precordiali destre (da V1 a V3), blocco di branca destra completo o incompleto e suscettibilità alla tachiaritmia ventricolare e alla morte improvvisa. La SB è un disturbo elettrico in assenza di difetti evidenti del miocardio. Dato che il quadro elet-

trocardiografico anomalo è spesso intermittente e la malattia presenta una grande variabilità geografica, è difficile stimare la prevalenza della malattia. Le coorti più numerose nei paesi orientali presentano una prevalenza tra 1/700 e 1/800. La prevalenza in Europa e negli Stati Uniti è più bassa: da 1/3.300 a 1/10.000. L'analisi della letteratura mondiale suggerisce una prevalenza del quadro elettrocardiografico (diagnostico) tipo 1, di 1/1.000. I sintomi in genere si presentano nella terza-quarta decade di vita e, più spesso, nei maschi rispetto alle femmine (8:1). La SB esordisce spesso con una sincope a riposo o durante il sonno. In alcuni casi, la tachicardia non si interrompe spontaneamente e può causare la morte improvvisa. I fattori che provocano la comparsa delle aritmie sono la febbre, i pasti abbondanti, alcuni farmaci (tra cui gli antiaritmici e gli antidepressivi). In alcuni casi il quadro elettrocardiografico non è riconoscibile o non è diagnostico. In questi casi è necessaria la somministrazione di farmaci antiaritmici di classe IC (ajmalina e flecainide) per confermare o escludere la diagnosi. La SB molto spesso colpisce un cuore normale, anche se, in un sottogruppo di pazienti, la risonanza magnetica nucleare ha evidenziato lievi anomalie strutturali del ventricolo destro. Sono stati descritti sia casi sporadici che familiari e le analisi dell'albero genealogico suggeriscono una trasmissione autosomica dominante. Possono essere interessati sette geni: SCN5A, GPD1, CACNA1C, CACNB2, SCN1B, KCNE3 e SCN3B. La diagnosi si basa sugli esami clinici e sull'elettrocardiogramma (come anche sul test con i farmaci IC). È utile la consulenza genetica. Le patologie che comportano quadri elettrocardiografici compatibili con la SB sono la pericardite acuta, la distrofia muscolare di Duchenne, la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (si vedano questi termini), l'ipertrofia del ventricolo sinistro, la ripolarizzazione precoce, l'ischemia acuta o l'infarto miocardico, l'embolia polmonare, l'angina di Prinzmetal, l'aneurisma dissecante dell'aorta, il deficit di tiamina, l'iperkaliemia, l'ipercalcemia e l'ipotermia. La diagnosi prenatale è stata effettuata raramente e non sono disponibili studi al riguardo. Il defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD) è l'unica opzione terapeutica efficace per la profilassi dell'arresto cardiaco primitivo o secondario. Pertanto, l'identificazione dei soggetti a rischio è uno dei principali obiettivi della presa in carico. La chinidina viene utilizzata come terapia aggiuntiva per i pazienti ad alto rischio e può ridurre il numero di casi di shock da ICD nei pazienti a rischio di ricorrenza. La maggior parte dei pazienti affetti da SB è asintomatica, il 20-30% presenta una sincope e l'8-12% almeno un arresto cardiaco (che potenzialmente può causare la morte improvvisa). I fattori di rischio dell'arresto cardiaco e della morte improvvisa comprendono le caratteristiche elettrocardiografiche immediatamente diagnostiche e le eventuali sincope pregresse. *Autori: Dott. C. Napolitano e Prof. S. Priori (novembre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Brugada (gene SCN5A)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare della sindrome di Brugada (gene SCN5A)

IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, PAVIA
Dr. BLOISE Raffaella, Dr. NAPOLITANO Carlo, Pr. PRIORI Silvia G.

Diagnosi molecolare della sindrome di Brugada (gene KCNE3)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

GECA - Associazione Giovani e Cuore Aritmico - ONLUS

Sindrome di Brunnell

Vedere: Lipodistrofia congenita di Berardinelli-Seip

Sindrome di Buckley

Vedere: Sindrome iper-IgE, autosomica dominante

Sindrome di Budd-Chiari

ORPHA131

MIM: 600880

La sindrome di Budd-Chiari (SBC) è dovuta all'ostruzione dell'efflusso venoso epatico che interessa sia le vene epatiche sia il segmento terminale della vena cava inferiore. La prevalenza non è nota, ma si stima che oscilli tra 1/50.000 e 1/100.000. L'ostruzione causa una congestione epatica e la necrosi ischemica. La gravità dipende dalla rapidità dell'esordio e dall'entità dell'ostruzione. Le ostruzioni sono di solito causate da trombosi (SBC primaria). Con il tempo, i trombi si riorganizzano e formano del tessuto fibroso, che evolve sia in una stenosi localizzata della vena che è andata incontro a trombosi, sia in un'obliterazione diffusa, che assume la forma di corde fibrose. Le stenosi localizzate possono presentarsi con l'aspetto di una struttura simile a una membrana. La SBC secondaria è dovuta a un'invasione tumorale nel lume o a una compressione della vena, causata da una lesione espansiva. I principali sintomi della SBC sono le asciti (spesso massive e intrattabili), che causano iponutrizione, insufficienza renale, emorragia gastrointestinale da ipertensione portale e insufficienza epatica, che evolve in encefalopatia e gravi infezioni. Tuttavia, sono state osservate anche forme asintomatiche. La SBC primaria si associa a vari fattori che conferiscono suscettibilità alla trombosi venosa: le sindromi mieloproliferative primarie (presenti nel 50% dei casi e che si presentano come "forme fruste" o forme atipiche e che vengono identificate attraverso il riconoscimento di una mutazione del gene JAK2), la trombofilia non rara, il deficit congenito di proteina C, la sindrome da antifosfolipidi, la malattia di Behçet, l'emoglobinuria parossistica notturna (si vedano questi termini), l'uso di contraccettivi orali estro-progestinici, la colite infiammatoria. La diagnosi può essere di solito accertata con mezzi non invasivi, come l'imaging delle vene epatiche e della vena cava inferiore (ecografia color Doppler, tomografia a emissione di positroni e risonanza magnetica), ma necessita di un radiologo che abbia un'adeguata esperienza e sia consapevole della possibili diagnosi. Di solito sono necessarie la venografia epatica o cavografia e l'agobiopsia epatica. Il decorso naturale della malattia è molto grave (meno del 10% dei pazienti sopravvive oltre 3 anni senza trattamento). Se la diagnosi viene effettuata subito ed è seguita dal trattamento, il tasso di sopravvivenza è del 90% a 5 anni. Gli approcci terapeutici comprendono la correzione dei fattori di rischio di trombosi, la terapia anticoagulante a lungo termine, la ricanalizzazione delle vene ostruite con la radiologia interventiva, il TIPS (shunt portosistemico intraepatico transgiugulare), e il trapianto di fegato nel caso di fallimento degli altri metodi di trattamento. La prognosi a lungo termine dipende dai fattori di rischio associati alla trombosi. *Autore: Prof. D. Valla (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Bull-Nixon

Vedere: Impronte della base del cranio

Sindrome di Burn-McKeown

Vedere: Atresia delle coane - sordità - cardiopatia

Sindrome di Buschke-Ollendorff

ORPHA1306

MIM: 166700

La sindrome di Buschke-Ollendorff (BOS) è una malattia benigna caratterizzata dall'associazione tra lesioni scheletriche tipo osteopoichilosi ("macchie ossee") e nevi cutanei del tes-

suto connettivo. La prevalenza esatta non è nota, ma sembra che colpisca circa una persona ogni 20.000. La malattia può esordire a tutte le età e l'espressione delle lesioni cutanee e scheletriche è variabile. L'osteopoichilosi è caratterizzata da piccole macchie rotonde, associate a un aumento della densità ossea, localizzate prevalentemente nelle regioni epifisarie delle ossa tubulari. Si tratta di lesioni benigne, che di solito vengono scoperte casualmente nel corso di radiografie effettuate per altre ragioni, anche se in una percentuale dei casi vengono descritti dolori e ipomobilità articolare. Le lesioni possono essere numericamente limitate oppure numerose e di solito si localizzano sulle spalle, sui gomiti, sui polsi, sul bacino, sulle ginocchia e sulle anche. Le lesioni cutanee sono nevi del tessuto connettivo, che si presentano sotto forma di piccole papule pigmentate, di colore giallo, che possono essere disseminate, oppure si manifestano come placche localizzate di colorito giallo e di dimensioni consistenti. Nelle famiglie affette da BOS, i pazienti possono presentare sia lesioni scheletriche che lesioni cutanee, oppure solo uno dei due segni. La meloreostosi (si veda questo termine) è stata descritta in alcuni pazienti appartenenti a famiglie con BOS. La BOS viene trasmessa come carattere autosomico dominante ed è dovuta alle mutazioni eterozigoti con perdita di funzione del gene LEMD3 (12q14). Questo gene codifica per la proteina della membrana nucleare interna, LEMD3, che interagisce sia con la via del segnale di BMP che di TGF- β . La diagnosi di BOS si basa sull'esame istologico delle lesioni cutanee e sulle radiografie dello scheletro. Dal punto di vista istologico, le lesioni cutanee mostrano difetti variabili del tessuto connettivo, in particolare delle fibre del collagene e delle fibre elastiche. Le fibre del collagene possono ispessirsi e allargarsi e le fibre elastiche possono aumentare nel loro numero, apparire irregolari o frammentate, ma non calcificate, a differenza dello pseudoxantoma elastico (si veda questo termine). Le lesioni scheletriche sono di solito rare nell'età giovanile e non sono inizialmente interpretate correttamente. L'esame ultrastrutturale delle lesioni scheletriche mostra che si tratta di foci di trabecole ossee leggermente ispessite. Queste lesioni scheletriche devono essere differenziate dalla meloreostosi e dalle metastasi ossee sclerotiche. L'osteopoichilosi può essere un segno isolato nelle persone che non hanno una storia familiare di BOS, e può essere presente in altre displasie sclerosanti e nella sindrome da microdelezione 12q14. Dato che sia le lesioni scheletriche che quelle cutanee sono di solito asintomatiche, è importante che la diagnosi sia corretta, per evitare esami e trattamenti inutili. La prognosi è buona. *Autore: Prof. G. Mortier (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Cahmr

Vedere: Cataratta - ipertricosi - ritardo mentale

Sindrome di Calderon-Gonzalez-Cantu

Vedere: Anomalie dei capelli - fotosensibilità - ritardo mentale

Sindrome di Camurati-Engelmann

ORPHA1328

MIM: 131300

La sindrome di Camurati-Engelmann (CES) è una malattia rara, che può trasmettersi come carattere autosomico dominante oppure, a volte, insorgere de novo. Si manifesta durante l'infanzia con displasia ossea generalizzata e allargamento delle diafisi delle ossa tubulari. Le ossa più frequentemente colpite sono la tibia, il femore, l'omero, l'ulna, il radio e la base del cranio. Dal punto di vista clinico, i pazienti presentano dolore alle ossa, in particolare alle gambe, debolezza e atrofia muscolare, andatura ondeggiante, affaticamento progressivo, cefalea, difetti dei nervi cranici e pubertà ritardata. A livello radiologico, si evidenzia un ispessimento simmetrico fusiforme

me della cortecchia delle ossa lunghe e un allargamento della cavità midollare. Alla sindrome si associano spesso segni vascolari (fenomeno di Raynaud) ed ematologici (anemia, leucopenia, velocità di sedimentazione eritrocitaria aumentata). La grande variabilità clinica interindividuale e intrafamiliarità, relativa alla localizzazione e alla simmetria della displasia, ha suggerito ad alcuni autori di considerare la CES e la malattia di Ribbing come varianti fenotipiche della stessa condizione. La presa in carico si basa sul trattamento a lungo termine con corticosteroidi, che migliora i segni clinici e radiologici. Recentemente è stato dimostrato che la CES è dovuta a mutazioni nel gene TGFB1 (transforming growth factor beta 1). La sindrome di Camurati-Engelmann tipo 2 riguarda forme cliniche per le quali non è stata ancora trovata nessuna mutazione. *Autore: Dott. J. Albuissou (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Camurati-Engelmann (gene TGFB1)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Pr. MIGONE Nicola

Sindrome di Canale-Smith

Vedere: Sindrome linfoproliferativa autoimmune

Sindrome di Cantu

ORPHA1517

MIM: 114620

La sindrome di Cantu è una malattia rara caratterizzata da ipertricosi congenita, osteocondrodiplosia, cardiomegalia e dismorfismi. Sono stati descritti meno di 30 casi. I dismorfismi comprendono macrocefalia, facies grossolana con sopracciglia spesse, creste sopracciliari prominenti, sella nasale ampia, narici anteverse, filtro lungo e largo, bocca prominente con labbra grosse e macroglossia. I pazienti presentano ipertricosi, con capelli spessi che si estendono sulla fronte, e aumento generalizzato della peluria sul corpo. La cardiomegalia è presente nella maggior parte dei pazienti e occasionalmente si riscontrano versamenti pericardici. In molti casi possono essere presenti altri segni, come l'ispessimento della scatola cranica, le coste larghe e l'allargamento delle metafisi delle ossa lunghe, con ampliamento delle cavità midollari. In molti pazienti è stato descritto un leggero ritardo mentale. La maggior parte dei casi sembra essere sporadica, anche se in alcuni casi familiari è stata descritta una trasmissione autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Carey-Fineman-Ziter

ORPHA1358

MIM: 254940

La sindrome di Carey-Fineman-Ziter (CFZ) è una condizione rara, caratterizzata dall'associazione tra ipotonia, sequenza di Moebius (paralisi facciale bilaterale congenita con deficit dell'adduzione oculare), sequenza di Pierre Robin (micrognazia, glossoptosi e palatoschisi o palato ogivale), facies insolita e ritardo di crescita. Sono stati descritti meno di 20 casi, comprese due coppie di fratelli. La maggior parte degli affetti presentava ipotonia da causa non specifica, di origine periferica (miopatia) o centrale (anomalia cerebrale). Alcuni pazienti avevano una miopatia non specifica, con grave scoliosi secondaria. Altri segni presenti in uno o 2 pazienti consistono in anomalie cerebrali (ventricolomegalia, diminuzione della sostanza bianca, eterotopie neuronali, piccoli foci di necrosi con microcalcificazioni, brevità del ponte e del tronco cerebrale con ingrandimento della cisterna prepontina e pontocerebellare), agenesia del grande muscolo pettorale, con deviazione ulnare della mano (sequenza di Poland), stenosi laringea, iper-

tensione arteriosa intermittente a eziologia sconosciuta, con arrossamento improvviso del viso e sudorazione, idronefrosi, ipospadia della glande e piede talo-equino-varo. L'intelligenza può essere normale, ma è stato anche osservato deficit cognitivo. Un paziente presentava un disturbo gastrointestinale, con atrofia dei villi, confermata dalla biopsia. Anche se la sindrome CFZ è stata osservata in due coppie di fratelli, in accordo con una possibile trasmissione autosomica recessiva, il rischio di ricorrenza è probabilmente inferiore al 25%. La diagnosi viene posta in base ai segni clinici, ma è necessaria la risonanza magnetica per evidenziare le anomalie cerebrali. In un paziente, la scoliosi è stata trattata con il posizionamento di aste, durante l'adolescenza, mentre in un altro caso l'insorgenza di una pneumopatia restrittiva ha portato a morte il paziente per polmonite, all'età di 37 anni. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Carnevale-Hernandez-Castillo

Vedere: Pollice trifalangeo - brachiectrodattilia

Sindrome di Carnevale-Krajewska-Fischetto

Vedere: Ptosi - strabismo - diastasi dei retti addominali

Sindrome di Carney-Stratakis

ORPHA97286

MIM: 606864

La sindrome di Carney-Stratakis è una malattia familiare, descritta recentemente, caratterizzata da tumori stromali gastrointestinali (GIST) e paragangliomi, spesso in siti multipli. È una sindrome molto rara descritta in meno di 20 famiglie non correlate. Si presenta in età giovane (età media 19 anni) con un rapporto maschi/femmine apparentemente simile. I pazienti presentano GIST in associazione a un paraganglioma. I sarcomi stromali gastrici sono multifocali e i paragangliomi sono multicentrici. Lo spettro clinico della sindrome varia in maniera consistente a seconda della localizzazione e delle dimensioni dei tumori e può riguardare la presenza di una massa palpabile, la disfagia, i dolori addominali, la perdita di peso, l'ematemesi, la melena, l'ostruzione, la perforazione, la paralisi dei nervi cranici, il tinnito e la perdita dell'udito. I GIST sono tumori mesenchimali intramurali del tratto gastrointestinale che originano dalle cellule staminali, che presentano le caratteristiche delle cellule interstiziali di Cajal (le cellule pacemaker che regolano la peristalsi nel tubo digerente). I paragangliomi sono di solito tumori benigni che non presentano una secrezione eccessiva e si sviluppano all'interno del sistema nervoso simpatico, a partire dalle cellule dei paragangli. La maggior parte dei casi di sindrome di Carney-Stratakis origina da mutazioni germinali dei geni della subunità della succinato deidrogenasi (SDH), SDHB, SDHC e SDHD. La predisposizione allo sviluppo di questi tumori è ereditata come carattere autosomico dominante a penetranza incompleta. La diagnosi si effettua mediante indagini cliniche e radiologiche e viene confermata dalle indagini immunistochemiche. Nei pazienti pediatrici affetti da GIST devono essere programmati test genetici, per chiarire se le anomalie di SDH contribuiscono alla crescita o alla ricorrenza del tumore. La principale diagnosi differenziale si pone con la triade di Carney. Il trattamento prevede la chirurgia, l'embolizzazione e la radioterapia. La chemioterapia con l'imatinib mesilato può essere utile per alcuni pazienti con GIST in stadio avanzato. Il targeting della funzione di SDH può essere potenzialmente utile per il trattamento dei pazienti affetti dalla sindrome di Carney-Stratakis, anche se attualmente non sono disponibili farmaci in grado di ristabilire la funzione di SDH. I pazienti affetti dalla sindrome di Carney-Stratakis dovrebbero sottoporsi a follow-up costanti durante la loro vita. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2008)*.

Associazioni

AIMEN 1 & 2 - Associazione Italiana Neoplasie Endocrine Multiple di tipo 1 e 2 - ONLUS
ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome di Carpenter

ORPHA65759

MIM: 201000

La sindrome di Carpenter è una malattia che appartiene al gruppo delle acrocefalopolisindattilie (ACPS). È caratterizzata da acrocefalia, facies caratteristica, brachidattilia e sindattilia alle mani, polidattilia preassiale e sindattilia delle dita dei piedi. Possono essere presenti cardiopatie congenite, ernia ombelicale, persistenza prolungata della dentizione primaria e ipodonzia. Nei pazienti più grandi sono stati descritti obesità, ritardo mentale e ipogonadismo. In tutti i casi i genitori erano normali. È caratterizzata da variabilità intrafamiliare. Secondo alcuni ricercatori, la sindrome di Summitt e la sindrome di Godman (acrocefalopolisindattilia tipo 4, ACPS 4) sono varianti della sindrome di Carpenter. La trasmissione è autosomica recessiva. È dovuta alle mutazioni del gene RAB23. Si tratta di una condizione estremamente rara; sono stati descritti circa 40 pazienti. In un caso è stata ipotizzata la consanguineità tra i genitori. È raccomandato un trattamento chirurgico precoce per la correzione delle malformazioni craniofacciali e per aumentare la possibilità di acquisire uno sviluppo intellettivo normale. Se alla nascita sono presenti cardiopatie, può essere indicata la correzione chirurgica. Può essere necessario un controllo periodico da parte di vari specialisti, pediatri, psicologi, neurologi, chirurghi e genetisti. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Carpenter-Waziri

ORPHA93973

MIM: 309580

La sindrome di Carpenter-Waziri è una sindrome da ritardo mentale legato all'X (XLMR) che appartiene al gruppo delle malattie caratterizzate dall'associazione tra ritardo mentale e facies ipotonica (ritardo mentale legato all'X - facies ipotonica; si veda questo termine). La prevalenza non è nota, ma la sindrome è stata originariamente descritta nel 1988 in 6 maschi su 3 generazioni della stessa famiglia. Nei maschi affetti, la sindrome era caratterizzata da facies grossolana (labbra prominenti, sopracciglia folte, denti molto distanziati e sella nasale piatta e larga), brachidattilia con allargamento delle falangi distali, bassa statura e ritardo mentale moderato. La sindrome è trasmessa come carattere recessivo legato all'X con inattivazione non casuale dell'X nelle femmine portatrici ed è dovuta alle mutazioni del gene ATRX (Xq13.3). *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Carrington

Vedere: Polmonite cronica idiopatica con eosinofili

Sindrome di Carvajal

Vedere: Capelli lanosi - cheratoderma palmoplantare - cardiomiopatia dilatativa

Sindrome di Casamassima-Morton-Nance

Vedere: Disostosi spondilocostale - malformazioni anali e genitourinarie

Sindrome di Cassia-Stocco-Dos Santos

Vedere: Anoftalmia - megalocornea - cardiopatia - anomalie scheletriche

Sindrome di Catel-Manzke

ORPHA1388

MIM: 302380

La sindrome di Catel-Manzke è stata descritta in circa 25 casi. Si tratta di una rara associazione tra micrognazia, glossoptosi e palatoschisi (sequenza di Pierre Robin) con anomalie degli indici (presenza di un ossicino accessorio a livello dell'articolazione metacarpofalangea, con conseguente deviazione ulnare). Oltre a queste caratteristiche principali sono state descritte altre malformazioni, in particolare cardiopatie e ritardo della crescita. Sono meno comuni il coloboma dell'iride, l'ipertelorismo, le rime palpebrali strette, le orecchie a basso impianto o anteverse, la brachidattilia bilaterale, la clinodattilia bilaterale del V dito della mano, il pectus excavatum, la sublussazione delle ginocchia, gli alluci corti e la scoliosi. In un caso è stata osservata ventricolomegalia cerebrale. Lo sviluppo è stato studiato in 10 bambini, due dei quali presentavano ritardo mentale, uno lieve e l'altro grave, mentre gli altri bambini avevano uno sviluppo normale. È stata suggerita una modalità di trasmissione recessiva legata all'X, in quanto i primi casi descritti erano solo maschi. In seguito sono state osservate anche femmine affette, comprese due sorelle, e quindi questa modalità di trasmissione non appare più consistente, soprattutto perché è stato descritto un caso di trasmissione maschio-maschio. Un meccanismo eziopatogenetico proposto è una microdelezione che probabilmente causa una sindrome da geni contigui, ma questo può essere confermato solo dall'analisi citogenetica ad alta risoluzione. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Cayler

Vedere: Faccia asimmetrica durante il pianto

Sindrome di Cecato de Lima-Pinheiro

Vedere: Oculo-trico-displasia

Sindrome di Chang-Davidson-Carlson

Vedere: Ipogonadismo - retinite pigmentosa

Sindrome di Char

ORPHA46627

MIM: 169100

La sindrome di Char è caratterizzata dall'associazione tra dotto arterioso pervio (DAP), dismorfismi facciali e anomalie delle mani. La prevalenza della sindrome non è stata stabilita, ma si pensa che sia abbastanza bassa. Le caratteristiche facciali evocatrici comprendono l'appiattimento della porzione media del viso, l'infossamento della radice del naso, l'ipertelorismo oculare, le rime palpebrali oblique verso il basso, la ptosi palpebrale lieve, il filtro corto, la bocca triangolare e le labbra grosse e anteverse (una caratteristica peculiare). Le anomalie delle mani comprendono l'aplasia/ipoplasia delle falangi medie del V dito, che può essere limitata alla sola clinodattilia, una caratteristica comune nella popolazione normale e comunque condivisa da numerose altre sindromi. Segni clinici meno comuni sono la presenza di altre cardiopatie (come i difetti interventricolari e le cardiopatie complesse), altri difetti della mano (come la polidattilia interstiziale, il sinfalangismo distale del V dito, ovvero la fusione delle articolazioni interfalangee distali), la politelia (capezzoli soprannumerari), le anomalie dei piedi (fusione delle articolazioni interfalangee o clinodattilia,

la polidattilia interstiziale, la sindattilia), lo strabismo, il ritardo lieve-moderato dello sviluppo, la prominenza dell'occipite, la persistenza dei denti decidui in assenza della dentizione permanente e il sonnambulismo. La sindrome di Char, a trasmissione autosomica dominante, è dovuta a mutazioni del gene TFAP2B, che codifica per un fattore di trascrizione. La frequenza dei casi che originano da mutazioni di novo non è nota. È possibile la diagnosi prenatale nelle famiglie nelle quali sia stata identificata la mutazione responsabile della malattia, ma solo presso alcuni laboratori di ricerca. Nelle gravidanze ad alto rischio, l'ecografia prenatale può identificare i difetti dei piedi e delle mani e le cardiopatie complesse. La DAP è un carattere normale nella vita fetale e pertanto non costituisce una spia diagnostica in utero. Il trattamento delle persone affette riguarda soprattutto l'apparato cardiovascolare. Il trattamento della DAP, subito dopo la nascita, dipende dal grado di comunicazione tra l'aorta e l'arteria polmonare. Sono opzionali la legatura chirurgica o l'occlusione del dotto mediante catetere. Non sono disponibili dati relativi ai risultati della chirurgia plastica sulle alterazioni facciali presenti nella sindrome. Deve essere programmato un trattamento pediatrico preventivo delle anomalie correlate ai problemi della visione e al ritardo dello sviluppo, che possono beneficiare di terapie precoci. La prognosi dipende dall'eventuale presenza di cardiopatie correlate. *Autore: Dott. P. Bouvagnet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Chediak-Higashi

ORPHA167

MIM: 214500

La sindrome di Chediak-Higashi è una patologia molto rara, a eredità autosomica recessiva. Associa albinismo oculocutaneo e diluizione del pigmento, capelli argentati, ipertrofia epatospleno-linfonodale e infezioni cutaneo-respiratorie ricorrenti, da piogeni. Questi sintomi sono causati da anomalie funzionali dei granulociti che contengono grosse inclusioni lisosomiali caratteristiche e da un difetto dei linfociti NK (natural killer). La prognosi di vita è compromessa. Il gene CHS è stato localizzato sul braccio lungo del cromosoma 1, 1q42.1-q42.2. Un modello animale della malattia, il topo beige, ha permesso la scoperta di un gene che codifica per la proteina LYST, la cui funzione non è nota. *Autore: Dott. C. Blanchet-Bardon (gennaio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare e biochimica della malattia piastrinica del pool vuoto

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Sindrome di Chitayat-Meunier-Hodgkinson

Vedere: Sindrome di Pierre Robin - anomalia faciodigitale

Sindrome di Chitty-Hall-Baraitser

Vedere: Sordità - displasia epifisaria - bassa statura

Sindrome di Christian

Vedere: Displasia scheletrica - ritardo mentale

Sindrome di Christian-Rosenberg

Vedere: Basso peso alla nascita - nanismo - disgammaglobulinemia

Sindrome di Christianson

Vedere: Ritardo mentale legato all'X, tipo Sudafricano

Sindrome di Christ-Siemens-Touraine

ORPHA181

MIM: 305100

Le displasie ectodermiche (ED) sono un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da distrofie nello sviluppo delle strutture ectodermiche. La sindrome di Christ-Siemens-Touraine (ED recessiva legata all'X) è la malattia più frequente (80% delle ED); colpisce i maschi ed è trasmessa dalle femmine portatrici. È caratterizzata dalla triade: capelli radi (atricosi o ipotricosi), agenesia o anomalie dei denti (anodonzia o ipodonzia) e mancata sudorazione da assenza delle ghiandole sudoripare (anidrosi o ipodrosi). Sono soprattutto la mancanza dei denti e l'aspetto particolare che creano preoccupazione nei pazienti. La prevalenza nei maschi è stimata in circa 1/100.000 nati; l'incidenza delle portatrici è stimata in 17,3/100.000 femmine. La maggior parte dei pazienti ha una attesa di vita e un'intelligenza normali. Tuttavia la mancanza di ghiandole sudoripare può causare ipertermia che, se non riconosciuta, comporta danno cerebrale o morte nella prima infanzia: per questo è importante la diagnosi precoce ed è perciò consigliata la consulenza genetica in queste famiglie. Sono stati identificati i geni e i loro prodotti, ma la funzione delle proteine non è del tutto nota. Quando sarà definita la funzione esatta della proteina, sarà possibile comprendere l'embriogenesi e la morfogenesi delle strutture ectodermiche. È probabile che l'identificazione della funzione e dell'interazione dei geni-malattia contribuirà in futuro all'identificazione di terapie innovative. Il problema clinico e terapeutico più importante, sia per i pazienti che per i dentisti, è l'agenesia dei denti e i suoi effetti secondari sulla crescita e sullo sviluppo della mandibola e dell'osso mascellare. Il trattamento consiste nel ristabilire la funzione e l'estetica dei denti, normalizzare la dimensione verticale e sostenere i tessuti molli facciali. *Autori: Dott. K. Mortier e Prof. G. Wackens (settembre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della displasia ectodermica anidrotica/ipodrotica

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA

Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi molecolare della displasia ectodermica anidrotica (geni ED1, EDAR e EDARADD)

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)

Dr. CAPONE Lucia

Diagnosi molecolare della displasia ectodermica anidrotica (geni ED1, EDAR, EDARADD)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome di Chudley-Lowry

Vedere: Sindrome di Chudley-Lowry-Hoar

Sindrome di Chudley-Lowry-Hoar

ORPHA93971

MIM: 309580

La sindrome di Chudley-Lowry-Hoar è una sindrome da ritardo mentale legato all'X (XLMR) che appartiene al gruppo delle malattie caratterizzate dall'associazione tra deficit cognitivo e facies ipotonica (ritardo mentale legato all'X - facies ipotonica; si veda questo termine). La prevalenza non è nota, ma la sindrome è stata descritta nel 1988 in 3 maschi (un bambino di 3 anni e 2 zii materni) appartenenti a una famiglia nella quale altri 2 maschi erano deceduti nel periodo neonatale/infanzia. Tutti i maschi affetti presentavano facies caratteristi-

ca (infossamento bitemporale, rime palpebrali "a mandorla", sella nasale piatta, narici anteverse, labbro superiore anteverso a forma di "V" e macrostomia). I pazienti sopravvissuti presentavano anche grave deficit cognitivo, bassa statura, lieve obesità, ipogonadismo e una riduzione delle creste sui polpastrelli delle dita. La trasmissione è recessiva legata all'X ed è dovuta alle mutazioni missenso del gene ATRX (Xq13.3). *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Chudley-Rozdilsky

Vedere: Ritardo mentale - miopia - bassa statura - difetto endocrino

Sindrome di Churg-Strauss

ORPHA183

La sindrome di Churg-Strauss (CSS) è una malattia sistemica, caratterizzata da asma, infiltrati polmonari transitori, ipereosinofilia e vasculiti sistemiche. La prevalenza è stimata in 0,75-1,3/100.000. Sebbene la CSS sia stata a lungo considerata una malattia molto rara, è più frequente nei pazienti asmatici (circa 1/15.000), indipendentemente dai medicinali usati. L'età d'esordio oscilla tra 15 e 70 anni. I pazienti hanno un background di atopia. La comparsa della CSS si associa spesso al peggioramento dell'asma. Gli antagonisti del recettore del leucotriene sono stati recentemente associati all'esordio della CSS, anche se questi farmaci non rivestono un ruolo diretto nell'induzione della malattia. Le vasculiti eosinofile possono interessare vari organi, come i polmoni, il cuore, la cute, l'intestino e il sistema nervoso. L'allergia e l'angite costituiscono i sintomi caratteristici della CSS. La CSS è stata suddivisa in tre fasi, che possono o meno essere sequenziali. La prima fase è caratterizzata da asma con o senza rinite allergica. La seconda fase è contraddistinta da eosinofilia nel sangue periferico e infiltrazione del tessuto eosinofilo, che produce un quadro simile all'eosinofilia polmonare semplice (sindrome di Loeffler), alla polmonite eosinofila cronica o alla gastroenterite eosinofila. La terza fase, quella vasculitica, può coinvolgere i polmoni, il cuore, il sistema nervoso periferico, il fegato, i linfonodi, i muscoli e la cute (che è interessata in oltre i due terzi dei pazienti). Sebbene l'esatta eziologia della CSS non sia nota, questa sindrome sembra causata da un processo autoimmune, in considerazione dell'importanza delle manifestazioni allergiche, della presenza di complessi immuni, dell'elevata immunità delle cellule T e dell'alterata immunità umorale, come dimostrato dalla quantità di immunoglobuline (IgE) e dei fattori reumatoidi. In circa il 40% dei pazienti, la CSS si associa ad anticorpi citoplasmatici antineutrofili, in particolare P-ANCA/MPO-ANCA. Nei modelli animali di vasculite, la somministrazione di P-ANCA/MPO-ANCA è la causa della vasculite, indicando che questi anticorpi svolgono un ruolo causale nella malattia. Secondo i criteri sviluppati dall'American College of Rheumatology (ACR), la CSS può essere diagnosticata se sono presenti almeno quattro delle seguenti sei caratteristiche: asma, eosinofilia, neuropatia, infiltrati polmonari, anomalie dei seni paranasali, vasculiti eosinofile. Il dato biologico caratteristico della CSS è un'eosinofilia superiore al 10%, che può arrivare al 75% sulla formula leucocitaria periferica. Sono estremamente comuni le alterazioni radiologiche del torace. Le biopsie tissutali evidenziano eosinofilia, vasculite necrotizzante e, a volte, infiammazione granulomatosa. La diagnosi differenziale della CSS si pone con la granulomatosi di Wegener (GW), la sindrome ipereosinofila, il granuloma eosinofilo (si vedano questi termini), le reazioni farmacologiche, la granulomatosi broncocentrica, le infezioni fungine e parassitarie e i tumori maligni. Il trattamento dei pazienti affetti dalle forme lievi della malattia consiste nella somministrazione di glucocorticoidi in monoterapia. Altre terapie con immunosoppressori, come la ciclofosfamide, vengono utilizzate nei pazienti affetti dalle forme più aggressive della malattia. Il trattamento con INF-alfa è efficace nei pazienti refrattari all'associazione tra glucocorticoidi e ciclo-

fosfamide. Possono insorgere emorragie cerebrali e ictus, che costituiscono le cause più comuni di decesso dei pazienti. Nonostante il trattamento, i postumi neurologici spesso non si risolvono completamente. Quando viene interessato il cuore, spesso la prognosi è più sfavorevole. *Autori: Prof. W.L. Gross e Dott. B. Hellmich (giugno 2007)*.

Laboratori

Diagnosi immunologica della sindrome di Churg-Strauss
Policlinico Umberto I, ROMA
Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale
OISCS - Organizzazione Italiana Sindrome di Churg-Strauss

Sindrome di Colliers-Beighton

Vedere: Displasia delle anche, tipo Beukes

Sindrome di Clayton Smith-Donnai

Vedere: Ittiosi - anomalie orali e digitali

Sindrome di Clouston

ORPHA189

MIM: 129500

La sindrome di Clouston o displasia ectodermica idrotica è caratterizzata dalla triade clinica: distrofia delle unghie, alopecia e ipercheratosi palmoplantare. La malattia è stata descritta per la prima volta nella popolazione franco-canadese (nella quale si associa all'effetto fondatore), ma è stata identificata anche in molti altri gruppi etnici. La prevalenza esatta non è nota e la sindrome è probabilmente sottodiagnosticata. La penetranza della malattia è completa, ma l'espressione è abbastanza variabile anche tra soggetti affetti della stessa famiglia. Le anomalie delle unghie sono il segno più costante, che si manifesta di solito alla nascita o nella prima infanzia. Le unghie si ispessiscono, crescono lentamente, sono fragili e, spesso, iperconvesse e coperte da striature. Altri segni associati sono la micronichia, l'onicolisi e le infezioni paronichiali ricorrenti, che causano la perdita delle unghie. Il coinvolgimento dei capelli è presente alla nascita o successivamente, nel periodo neonatale o durante l'infanzia, e comprende l'alopecia, spesso progressiva, che può essere totale o parziale. I capelli crescono lentamente e sono radi, fini e fragili. Anche le ciglia e le sopracciglia sono spesso rade e possono essere interessati i peli ascellari, pubici e del corpo. L'ipercheratosi palmoplantare non è costante. Quando presente, esordisce di solito nell'infanzia e tende a peggiorare con il passare degli anni; alcuni pazienti sviluppano anche ipercheratosi e iperpigmentazione della cute soprastante le prominenze articolari e ossee. I denti non sono di solito colpiti e la sudorazione è normale. La sindrome di Clouston è trasmessa come carattere autosomico dominante ed è dovuta alle mutazioni del gene GJB6 (13q12) che codifica per la connessina 30 (Cx30). La diagnosi può essere sospettata se è presente la triade clinica (distrofia delle unghie, ipotricosi, ipercheratosi del palmo della mano e della pianta dei piedi). La diagnosi può essere confermata con l'analisi molecolare del gene GJB6. La diagnosi differenziale si pone con la pachionichia congenita e le altre forme di displasia ectodermica (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale è possibile nelle famiglie nelle quali è stata identificata la mutazione segregante. Al momento non esiste un trattamento e la presa in carico è sintomatica. La durata della vita dei pazienti è normale. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome di Cobb

ORPHA53721

La sindrome di Cobb viene definita dall'associazione tra le lesioni cutanee vascolari (venose o arteriose), quelle muscolari

(arterovenose), quelle ossee (arterovenose) e quelle midollari (arterovenose) nello stesso metamero o segmento spinale. Questa distribuzione segmentale può coinvolgere uno o più metameri (che sono 31 nell'uomo). Solo il 16% delle lesioni midollari è multiplo e presenta una chiara distribuzione metamerica. Sono stati descritti meno di 100 casi di sindrome di Cobb. Non è stata osservata una predilezione per uno dei due sessi. La sindrome di Cobb rappresenta meno del 15% delle malformazioni arterovenose del midollo spinale. La sintomatologia neurologica è simile a quella osservata negli episodi emorragici acuti o nella congestione venosa cronica del midollo spinale. L'entità dei deficit correlati dipende dalla localizzazione (cervicale, toracica, lombare o sacrale). Questi sintomi colpiscono molto spesso gli arti inferiori e sono caratterizzati da deficit asimmetrici sensitivi o motori associati ad anomalie sfinteriche. I segni morfologici possono essere parziali (incompleti), nei casi in cui sono assenti alcune localizzazioni sullo stesso metamero. I sintomi cutanei della sindrome consistono molto spesso in lesioni vascolari piatte (macchie "vino porto"), ma sono stati riportati anche angiocheratomi, angioliomi e linfangiomi. Le lesioni midollari sono malformazioni arterovenose. Le lesioni muscolari e ossee possono causare dolore localizzato non meccanico, ma sono spesso asintomatiche. La sindrome non è familiare o ereditaria e non è stata descritta alcuna anomalia cromosomica. Gli eventi primitivi responsabili della malattia si verificano durante le prime fasi dell'embriogenesi e coinvolgono un gruppo di cellule vascolari precursori, prima della loro migrazione nelle aree cellulari definitive (cute, ossa, nervi periferici, midollo spinale). Quando due aree cellulari consecutive sono affette si realizza una forma multimetamerica della malattia. Alcuni studi recenti sulla sindrome hanno introdotto l'uso del termine sindrome metamerica arterovenosa spinale 1-31 (SAMA 1-31), in analogia con le sindromi metameriche arterovenose cerebrofacciali (CAMS 1-3) e le sindromi metameriche venose cerebrofacciali (CVMS 1-3). La diagnosi si effettua con la risonanza magnetica, integrata dall'angiografia midollare. Il trattamento dei difetti osteomuscolari si basa sull'embolizzazione (navigazione endovascolare e occlusione delle arterie che alimentano la malformazione per mezzo di una colla biologica) e/o sulla chirurgia. Il trattamento laser è usato per trattare le lesioni cutanee superficiali. Le malformazioni midollari o radicolari vengono trattate mediante embolizzazione. Le indicazioni chirurgiche classiche si limitano ad alcune localizzazioni e lesioni superficiali; possono essere usate iniezioni paraspinali ed epidurali se l'approccio endovascolare non funziona. La radioterapia non è indicata. La diagnosi precoce riduce l'entità del deterioramento neurologico in alcuni tipi di paralisi. Il decorso della malattia non è prevedibile e le lesioni possono restare asintomatiche per lunghi periodi di tempo. *Autori: Prof. P. Lasjaunias e Prof. H. Alvarez (marzo 2007)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Sindrome di Cockayne

ORPHA191

MIM: 133540

La sindrome di Cockayne (CS) è una malattia multisistemica caratterizzata da bassa statura, facies caratteristica, invecchiamento precoce, fotosensibilità, disfunzione neurologica progressiva e deficit cognitivo. L'incidenza annuale della CS è di circa 1/200.000 nei Paesi occidentali. La gravità della malattia e l'età di esordio sono variabili. Nella CS classica tipo 1, i primi sintomi di solito compaiono nel primo anno di vita. Sono stati descritti casi a esordio precoce caratterizzati da sintomi gravi (tipo 2) e casi a esordio tardivo caratterizzati da sintomi più lievi (tipo 3). I segni comuni della malattia comprendono il ritardo progressivo della crescita, il deficit cognitivo, l'atassia cerebellare, la spasticità, la neuropatia periferica demielinizante, la retinite pigmentosa, la sordità neurosensoriale e le anomalie dei denti (presenza di carie). La facies è caratterizzata da microcefalia, orecchie grandi, naso sottile ed enoftalmo. Alcuni pazienti presentano cataratta e fotosensibilità cutanea.

È presente lipoatrofia sottocutanea, che può evolvere con segni di invecchiamento cutaneo precoce. La sindrome COFS (si veda questo termine) corrisponde a una forma prenatale grave della CS ed è caratterizzata da microftalmia congenita e artrogriposi. La CS appartiene al gruppo delle malattie associate a NER (riparazione per escissione di nucleotidi), come lo xeroderma pigmentoso e la tricotiodistrofia (si vedano questi termini). Le cellule della CS mostrano un difetto specifico nel riparo del DNA associato alla trascrizione (TCR), un sottotipo di NER coinvolto nella riparazione delle lesioni del DNA indotte dalle radiazioni UV nei geni attivamente trascritti. Sono stati suggeriti anche altri difetti della trascrizione basale o della riparazione del danno ossidativo, che possono spiegare l'insorgenza dei sintomi non cutanei della CS. Sono state descritte le mutazioni di due geni, ERCC6 (CSB; 10q11) e ERCC8 (CSA; 5q12.1). Non sono state osservate finora correlazioni tra i geni mutati e i tre tipi della CS. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sulla rilevazione del difetto specifico della TCR, che può essere identificato mediante l'analisi della radioattività nei fibroblasti in coltura, che misura il recupero della sintesi dell'RNA dopo esposizione alle radiazioni UV. Il test che valuta il riparo del DNA è lo strumento di elezione per la diagnosi della CS. L'imaging cerebrale rivela un'ipomielinizzazione diffusa della sostanza bianca cerebrale, calcificazioni del putamen e atrofia del verme. La diagnosi differenziale si pone soprattutto con le malattie mitocondriali, che presentano un quadro clinico simile a quello osservato nella CS. La diagnosi prenatale può essere effettuata sugli amniociti o sul trofoblasto (utilizzando lo stesso test cellulare impiegato sui fibroblasti) o mediante sequenziamento molecolare diretto, quando siano già state precedentemente identificate le mutazioni patogenetiche nella famiglia. La presa in carico è esclusivamente di supporto e comprende la fisioterapia, la protezione dal sole, l'impiego di ausili uditivi e l'alimentazione enterale o la gastrostomia. Nella CS tipo 1, la morte del paziente avviene entro la seconda decade, per una degenerazione neurologica progressiva. I pazienti affetti dal tipo 2 presentano una prognosi più grave, mentre i pazienti affetti dal tipo 3 vivono fino al raggiungimento dell'età adulta. *Autori: Dott. V. Laugel e Dott. Dolfus (maggio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Cockayne

CNR, PAVIA

Dr. NARDO Tiziana, Dr. STEFANINI Miria

Diagnosi citogenetica della sindrome di Cockayne

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Dr. DALLA FIOR Tiziana

Associazioni

Fedra ONLUS

Sindrome di Cockayne, tipo 1

ORPHA90321

MIM: 133540

Vedere: Sindrome di Cockayne

Sindrome di Cockayne, tipo 2

ORPHA90322

MIM: 133540

Vedere: Sindrome di Cockayne

Sindrome di Cockayne, tipo 3

ORPHA90324

MIM: 133540

Vedere: Sindrome di Cockayne

Sindrome di Coffin-Lowry

ORPHA192

MIM: 303600

La sindrome di Coffin-Lowry (CLS) è una forma sindromica di ritardo mentale legata all'X. La CLS è stata descritta in vari

gruppi etnici e non sembra essere particolarmente rara, poiché la prevalenza è stimata in 1/4.500. La gravità, come anche l'espressione dei sintomi non costanti correlati, può variare notevolmente nella presentazione clinica della CLS. Come tratto tipico, i pazienti di sesso maschile presentano ritardo della crescita, ritardo psicomotorio, ipotonia e deformazioni scheletriche progressive. Le caratteristiche fisiche sono di solito molto sfumate durante l'infanzia; comprendono i dismorfismi facciali (ipertelorismo, naso globoso, bocca larga e aperta con protusione linguale, labbra piene cadenti e denti piccoli, irregolari o mancanti) e mani grandi, molli con cute ripiegata e anomalie digitali, caratteristiche che costituiscono criteri diagnostici. Alcuni pazienti presentano inoltre sordità neurosensoriale (30%), epilessia (30%), episodi di caduta improvvisa senza perdita di coscienza (10-20%), problemi cardiaci, agenesia del corpo calloso e/o dilatazione ventricolare e mielopatia. Le persone colpite dalla CLS hanno spesso un temperamento amichevole e, malgrado le abilità verbali limitate, posseggono buone capacità di comunicazione. Le funzioni cognitive delle femmine portatrici sono normali o leggermente compromesse. La CSL è una patologia a trasmissione semidominante legata all'X. Le mutazioni che portano alla perdita di funzione del gene mappato sul cromosoma Xp22.2, che codifica per un fattore di crescita attivato dalla proteina chinasi RSK2, sono responsabili del quadro clinico della CSL. Esiste un'importante eterogeneità allelica con più di 120 mutazioni finora descritte, distribuite su tutto il gene, la maggior parte delle quali è stata individuata in singole famiglie. Circa il 70-80% dei probandi non presenta in famiglia casi precedenti della sindrome di Coffin-Lowry. La diagnosi si basa sugli esami clinici e viene confermata dal riscontro della mutazione del gene RSK2 (22 esoni). Può essere anche effettuata l'analisi Western Blot dei fibroblasti, ottenuti per biopsia cutanea del paziente o sulle cellule linfoblastoidi. Le diagnosi differenziali si pongono con la sindrome caratterizzata da ritardo mentale e alfa talassemia, la sindrome dell'X fragile, la sindrome di Sotos, la sindrome di Williams e la malattia da accumulo lisosomiale. È stato osservato un tasso elevato di mutazioni de novo (oltre il 60%) e in alcune famiglie è stato riscontrato un mosaicismo germinale. Di conseguenza, l'assenza di mutazione nella madre del paziente colpito dalla sindrome di Coffin-Lowry sporadica non permette di eliminare il rischio di ricorrenza nelle future gravidanze e sarebbe consigliabile quindi una diagnosi prenatale. La diagnosi prenatale può essere effettuata con l'analisi della mutazione o del Western Blot (sugli amniociti in coltura). Non esiste attualmente nessun trattamento specifico. La cura effettiva ed attuale dei pazienti s'incentra su una terapia di supporto e sintomatica. In particolare, la sordità neurosensoriale deve essere trattata precocemente per migliorare lo svolgimento e la qualità della vita dei pazienti. Le deformazioni progressive della colonna (scoliosi e/o cifosi) potrebbero richiedere un intervento chirurgico nell'età adulta. La frequenza degli episodi di caduta senza perdita di coscienza sembra diminuire con il trattamento a base di benzodiazepina. *Autore: Dott. A. Hanauer (settembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Coffin-Lowry (gene RSK2)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sindrome di Coffin-Lowry (gene RSK2)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Associazioni

Fedra ONLUS

Sindrome di Coffin-Siris

ORPHA1465

MIM: 135900

La sindrome di Coffin-Siris è una malattia rara, descritta in

circa 40 pazienti, a eziologia non nota. Non sono stati fissati criteri diagnostici certi; tuttavia il sospetto clinico viene posto in presenza di un'associazione tra l'assenza delle unghie del V dito delle mani e dei piedi e il ritardo mentale. Altri segni comprendono la microcefalia, i lineamenti grossolani del viso, i capelli radi, i problemi alimentari nelle prime fasi della vita, le infezioni respiratorie ricorrenti, la bassa statura e il difetto della crescita. Il trattamento è sintomatico e, a volte, è necessario ricorrere all'alimentazione parenterale e trattare il reflusso gastroesofageo. In base ai dati disponibili, il modello più probabile di trasmissione è quello autosomico recessivo, con rischio di ricorrenza del 25% nei fratelli di un caso indice. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Associazioni

Fedra ONLUS

Sindrome di Cogan

ORPHA1467

La sindrome di Cogan classica è definita come una cheratite interstiziale non-sifilitica associata ad un coinvolgimento audiovestibolare simile a quello della malattia di Ménière, con progressiva perdita dell'udito fino alla sordità completa entro i primi 2 anni di vita. La sindrome di Cogan è definita atipica quando il coinvolgimento dell'occhio e/o dell'orecchio è di tipologia differente o quando l'intervallo di tempo che separa la loro insorgenza è superiore a 2 anni. La sindrome colpisce principalmente i giovani e coinvolge un altro organo nei due terzi dei casi, conferendo in un terzo dei pazienti un quadro clinico di malattia sistemica simile alle vasculite. I sintomi più comuni sono quelli cardiovascolari, muscoloscheletrici, neurologici, gastrointestinali e mucocutanei. Gli esami complementari rivelano una sindrome infiammatoria e, a volte, anomalie immunologiche. Non esiste un test biologico specifico per diagnosticare questa malattia. Il meccanismo di formazione delle lesioni è sconosciuto; il ruolo delle infezioni e/o dei fenomeni immunologici viene spesso chiamato in causa. La prognosi è condizionata dal rischio di sordità completa e dalle complicazioni cardiovascolari, in particolare l'insufficienza aortica. Il trattamento consiste principalmente nell'utilizzo di corticosteroidi. I sintomi oculari di solito regrediscono ma la sordità è solo raramente reversibile. In caso di corticoresistenza o corticodipendenza, vengono prescritti vari agenti immunosoppressivi. *Autore: Prof. P. Vinceneux (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi immunologica della sindrome di Cogan

Policlinico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
KÓROS - Associazione per Promuovere la Ricerca e la Prevenzione delle Malattie Oculari Infantili - ONLUS

Sindrome di Cohen

ORPHA193

MIM: 216550

La sindrome di Cohen è caratterizzata da obesità, ipotonia, ritardo mentale, dismorfismi craniofacciali caratteristici e anomalie delle mani e dei piedi. Questa sindrome è ereditaria, autosomica recessiva, con una considerevole variabilità di espressione. L'ampia varietà della sintomatologia clinica lascia aperto il dubbio che non tutti i casi di sindrome di Cohen corrispondano alla stessa condizione. È stata suggerita l'esistenza di due tipi di sindrome di Cohen, uno associato a neutropenia e l'altro senza. Sono stati descritti circa 100 casi. È necessaria la presa in carico ortodontica e ortopedica, sono indicate misure psicopedagogiche e, possibilmente, il trattamento con l'ormone della crescita.

L'obesità peggiora col tempo, in parallelo con le alterazioni ortopediche e i disturbi orali, anche se le attese di vita non sono alterate significativamente. È stato identificato un gene, COH1 (locus sul cromosoma 8q22-q23), che è mutato nei pazienti. COH1 codifica una proteina transmembrana che può essere coinvolta nella selezione e nel trasporto vescicolomediato delle proteine all'interno della cellula. *Autore: Dott. C. García Ballesta (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Cohen (gene COH1)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BRUTTINI Mirella, Dr. MELONI Ilaria, Pr. RENIERI Alessandra

Associazioni

Fedra ONLUS

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Sindrome di Cole-Carpenter

ORPHA2050

MIM: 112240

La sindrome di Cole-Carpenter è una malattia estremamente rara, caratterizzata da fragilità ossea, craniostenosi, proptosi oculare, idrocefalo e facies caratteristica. Si tratta di una forma di fragilità ossea simile all'osteogenesi imperfetta. In origine la sindrome è stata descritta da Cole e Carpenter (1987) in due bambini non consanguinei, che presentavano deformità ossee, fratture multiple e sviluppo mentale normale, nonostante la presenza di craniostenosi orbitale e idrocefalo. Durante il primo anno di vita si sono verificate fratture diafisarie delle ossa maggiormente sottoposte al carico. In età adulta, i due pazienti, costretti alla sedia a rotelle, presentavano bassa statura, importante coinvolgimento osseo con normale sviluppo mentale e neurologico. Non sono state identificate le mutazioni responsabili della sindrome. Lo studio del collagene in un paziente è risultato normale. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Comèl-Netherton

Vedere: Sindrome di Netherton

Sindrome di Conradi-Hünemann-Happle

Vedere: Condrodisplasia puntata dominante legata all'X

Sindrome di Cooks

Vedere: Anonichia - ipoplasia delle falangi distali

Sindrome di Cooper-Wang-Jabs

ORPHA1488

MIM: 209770

La sindrome di Cooper-Wang-Jabs è una sindrome da malformazioni multiple, caratterizzata da atresia del canale uditivo associata a difetto del setto ventricolare, ano dislocato anteriormente, piede torto e deficit cognitivo. È stato descritto una sola volta in due sorelle. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Cornelia de Lange

ORPHA199

MIM: 122470

La sindrome di Cornelia de Lange (CdLS) è una malattia multistematica a espressività variabile, caratterizzata da dismorfismi facciali caratteristici, ritardo mentale variabile, importante ritardo della crescita a esordio prenatale (secondo trimestre), anomalie delle mani e dei piedi (oligodattilia, a volte grave amputazione e brachimetacarpi costante del primo metacarpo) e altri difetti (cardiaci, renali ecc.). La prevalenza è stimata tra 1/62.500 e 1/45.000 nella popolazione generale. Le caratteristiche peculiari del viso comprendono le sopracciglia ben disegnate, incurvate e fuse sulla linea mediana, l'allungamento delle ciglia, le narici anteverse, la micrognazia e la bocca con angoli rivolti verso il basso, con un labbro superiore molto sottile. Le difficoltà nell'alimentazione e nello sviluppo sono spesso aggravate dal reflusso gastroesofageo. La sindrome evolve con ritardo psicomotorio, difficoltà nell'acquisizione del linguaggio e, a volte, problemi comportamentali di tipo autistico. Il rischio di sordità deve essere valutato e monitorato. Quasi tutti i casi sono sporadici. È stata osservata occasionalmente una trasmissione familiare autosomica dominante. Sono state individuate mutazioni causative nei tre geni implicati nella coesione dei cromosomi (complesso della coesina). Il gene NIPBL è mutato per il 50% dei pazienti ed è il gene più rilevante della sindrome. Recentemente sono state descritte mutazioni correlate a forme meno gravi della malattia nel gene SMC1L1 (definito anche SMC1A; Xp11.22-p11.21), associato a una forma di CdLS legata all'X, e nel gene SMC3 (10q25). La diagnosi prenatale è possibile con l'ecografia, che può rivelare ritardo della crescita intrauterina e anomalie degli arti. Nelle famiglie nelle quali è stata osservata la trasmissione parentale della malattia e nelle quali è stata identificata la mutazione patogenetica, può essere proposta la diagnosi con l'analisi del DNA fetale anche nei genitori che non sembrano essere portatori della mutazione, per escludere il rischio di mosaicismo germinale. Non è disponibile una terapia specifica, ma è necessario un trattamento psicoeducazionale. Il reflusso gastroesofageo richiede cure mirate, spesso la gastrotomia e l'intervento di Nissen antireflusso. *Autore: Prof. D. Lacombe (febbraio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Cornelia de Lange (gene SMC1A)

Istituto di Tecnologie Biomediche, PISA
Dr. MUSIO Antonio

Diagnosi molecolare della sindrome di Cornelia de Lange (geni NIPBL, SMC1)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)
Pr. LARIZZA Lidia, Dr. RUSSO Silvia

Associazioni

AIAS - Associazione Italiana per l'Assistenza agli Spastici - ONLUS
CDLS - Associazione Nazionale di Volontariato Cornelia De Lange - ONLUS
Fedra ONLUS

Sindrome di Costeff

Vedere: Aciduria 3-metilglutaconica, tipo 3

Sindrome di Costello

ORPHA3071

MIM: 218040

La sindrome di Costello è caratterizzata da ritardo di crescita postnatale, faccia con lineamenti grossolani, ritardo mentale, anomalie della cute e difetti cardiaci. La prevalenza non è nota, ma sono stati descritti circa 150 casi. Le caratteristiche della cute sono la cute esuberante a livello del collo, del palmo delle mani, delle dita e della pianta dei piedi (con ipercheratosi palmoplantare e ispessimento della cute sulle braccia e

sulle gambe), acanthosis nigricans, iperpigmentazione e papillomatosi. Le difficoltà alimentari nei primi mesi di vita sono causa di un ridotto accrescimento, nonostante l'aumento di peso. Le cardiopatie sono frequenti, mentre le altre complicanze viscerali sono rare. È comune il ritardo mentale di grado moderato; la maggior parte dei pazienti ha una personalità socievole e amichevole. Sono comuni i difetti di posizione dei piedi e l'iperestensibilità delle dita. Questi bambini sono predisposti allo sviluppo di tumori, in particolare il rhabdomyosarcoma. La maggior parte dei casi è dovuta a mutazioni de novo nell'oncogene della famiglia Ras, HRAS (localizzato sul cromosoma 11p15.5). La diagnosi si basa in particolare sulle caratteristiche cliniche: la papillomatosi è il segno più caratteristico, ma può comparire tardivamente. L'evoluzione peculiare della malattia, i dismorfismi facciali specifici e le anomalie ectodermiche, con cute spessa e iperpigmentata sono talmente caratteristiche da consentire la diagnosi precoce. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Noonan e la sindrome cardio-facio-cutanea. Non sono disponibili trattamenti specifici. Deve essere eseguito un esame cardiologico, per identificare i difetti cardiaci; sono consigliati la fisioterapia e l'ergoterapia. La prognosi dipende dalla gravità della cardiomiopatia e dall'insorgenza di tumori maligni. *Autore: Prof. N. Philip (luglio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Costello (gene HRAS)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. FILOCAMO Mirella

Associazioni

AISC - Associazione Italiana Sindrome di Costello
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Sindrome di Cousin-Walbraum-Cegarra

ORPHA93333

MIM: 260660

La sindrome di Cousin-Walbraum-Cegarra (displasia pelvicoscapolare) è caratterizzata dall'associazione tra la displasia pelvicoscapolare con anomalie epifisarie, il nanismo congenito e i dismorfismi facciali. La displasia pelvicoscapolare è stata descritta inizialmente in un fratello e in una sorella del Nord Africa. Sono state recentemente descritte altre 2 pazienti non correlate (2 femmine, una tedesca e una turca), appartenenti a famiglie consanguinee. I dismorfismi facciali consistono nella prominenza delle bozze frontali, ipertelorismo, rime palpebrali strette, occhi infossati, strabismo, orecchie dismorfiche a basso impianto e ruotate posteriormente, displasia della conca, mento piccolo, collo corto con pliche cutanee ridondanti e impianto basso dei capelli. I pazienti presentano intelligenza normale o lieve ritardo. I segni radiologici comprendono l'aplasia del corpo della scapola, l'ipoplasia iliaca, la sinostosi omero-radiale, la dislocazione delle teste femorali e la modesta brachidattilia. È stata ipotizzata una trasmissione autosomica recessiva. Sono state identificate, come potenziali cause della malattia, le mutazioni nel gene TBX15. La displasia pelvicoscapolare è simile alla displasia pelvi-spalla (sindrome di Kosenow, una disostosi scapoloiliaca; si veda questo termine), e queste due condizioni potrebbero essere le espressioni diverse della stessa malattia. Tuttavia, la sindrome di Kosenow non si associa ad anomalie craniocervicali e sembra essere ereditata come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Cowchock

Vedere: Malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X, tipo 4

Sindrome di Cowden

ORPHA201

MIM: 158350

La sindrome di Cowden è una malattia autosomica dominante, caratterizzata da amartomi multipli a livello della cute, della mammella, della tiroide, del tubo digerente, dell'endometrio e del cervello e da un elevato rischio di tumori maligni (mammella, endometrio e tiroide). La cute è interessata nel 90-100% dei casi (trichilemmomi, papillomatosi della mucosa orale, cheratosi alle estremità e palmoplantare). La sindrome di Cowden è spesso dovuta a una mutazione nel gene PTEN (omologo della fosfatasi e della tensina) nel locus 10q23.2. La prevalenza non è nota, ma è stimata in 1/200.000 persone. La presa in carico della malattia mira principalmente alla diagnosi precoce dei tumori maligni. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Cowden (gene PTEN)

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. LEPORI Maria Barbara, Dr. LOUDIANOS Georgios,
Dr. ZAPPU Antonietta

Diagnosi molecolare della sindrome di Cowden (gene PTEN)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)
Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Diagnosi molecolare della sindrome di Cowden (gene PTEN)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga, ORBASSANO (TO)
Pr. DE MARCHI Mario, Dr. GIACHINO Daniela

Diagnosi molecolare della sindrome di Cowden (geni PTEN, BMPR1A)

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI
Pr. RESTA Nicoletta

Diagnosi molecolare della sindrome di Cowden (gene PTEN)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi molecolare della sindrome di Cowden (gene PTEN)

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, SIENA
Dr. GALLI Lucia, Dr. ORRICO Alfredo, Pr. SORRENTINO Vincenzo

Associazioni

AIMEN 1 & 2 - Associazione Italiana Neoplasie Endocrine Multiple di tipo1 e 2 - ONLUS
ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome di Cramer-Niederdelmann

Vedere: Gigantismo cerebrale - cisti mascellari

Sindrome di Crandall

ORPHA202

La sindrome di Crandall è caratterizzata da sordità neurosensoriale progressiva, alopecia e ipogonadismo con deficit di LH e GH. È stata descritta in 3 fratelli. È simile alla sindrome di Björnstad (si veda questo termine) che è caratterizzata da peli torti irregolari e sordità. L'eredità è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Crane-Heise

ORPHA1512

MIM: 218090

La sindrome di Crane-Heise è una sindrome molto rara caratterizzata da ipomineralizzazione grave del calvario, dismorfismi

facciali, anomalie vertebrali e agenesia delle clavicole. Sono stati descritti nove casi. I dismorfismi comprendono la micrognazia, la palatoschisi, l'ipertelorismo e le narici anteverse. È costante l'aplasia delle clavicole ed è frequente l'agenesia delle vertebre cervicali. È costante il ritardo della crescita intrauterina. È molto probabile che la malattia sia ereditaria, trasmessa come carattere autosomico recessivo. La prognosi non è favorevole; la sindrome è quasi sempre letale subito dopo la nascita. È possibile la diagnosi prenatale mediante il monitoraggio ultrasonografico delle malformazioni cerebrali e vertebrali. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Crigler-Najjar

ORPHA205

MIM: 218800

La sindrome di Crigler-Najjar è una malattia molto rara (prevalenza 1/1.000.000 nati), associata a un difetto completo dell'attività della bilirubina glucuronosiltransferasi epatica. La malattia si manifesta in età neonatale con un ittero precoce e intenso, dovuto alla presenza di bilirubina non coniugata. L'esame fisico è nella norma; le analisi biologiche rivelano solo un grave aumento della bilirubina non coniugata. La sindrome di Crigler-Najjar tipo 1 non risponde alla terapia a base di fenobarbitolo, mentre nel tipo 2 si osserva un abbassamento della bilirubina dopo tre settimane di trattamento. La diagnosi definitiva si fonda sulla dimostrazione del deficit dell'attività enzimatica nel fegato. Il trattamento della sindrome di Crigler-Najjar tipo 2 consiste nell'assunzione giornaliera di fenobarbitolo, mentre il tipo 1 si basa sulla fototerapia (inizialmente in ospedale e successivamente a casa) per 10-12 ore al giorno. Il solo trattamento efficace per la sindrome di Crigler-Najjar tipo 1 è il trapianto di fegato. I bambini affetti da sindrome di Crigler-Najjar, sia tipo 1 che 2 (la seconda con intensità minore, tranne prima che la diagnosi sia stata posta o durante gli episodi intercorrenti) hanno un rischio permanente di sviluppare complicazioni neurologiche, a causa della tossicità della bilirubina non coniugata. Le basi molecolari del tipo 1 e 2 sono note. Le mutazioni sono numerose. La biologia molecolare, l'unico modo per ottenere una diagnosi prenatale del tipo 1, ha confermato la trasmissione autosomica recessiva della sindrome di Crigler-Najjar, anche se sono note alcune eccezioni nel tipo 2. *Autore: Prof. P. Labrune (gennaio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Crigler-Najjar, tipo 1 e 2 (gene UGT1A1)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA
Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare della sindrome di Crigler-Najjar (gene UGT1A1)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi biochimica della sindrome di Crigler-Najjar

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi molecolare della sindrome di Crigler-Najjar (gene UGT1A1)

CEINGE - Centro di Ricerca per l'Ingegneria Genetica, NAPOLI
Pr. IOLASCON Achille

Diagnosi molecolare della sindrome di Crigler-Najjar

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome di Crigler-Najjar (gene UGT1A1)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO
Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolare della sindrome di Crigler-Najjar (gene UGT1A1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Associazioni

CIAMI - Crigler-Najjar Italia Associazione Malati Iperbilirubinemici - ONLUS

Sindrome di Crigler-Najjar, tipo 1

ORPHA79234

MIM: 218800

Vedere: Sindrome di Crigler-Najjar

Sindrome di Crigler-Najjar, tipo 2

ORPHA79235

MIM: 606785

Vedere: Sindrome di Crigler-Najjar

Sindrome di Crisponi

ORPHA1545

MIM: 601378

La sindrome di Crisponi (SC) è una malattia grave, caratterizzata da contrazioni muscolari alla nascita, ipertermia intermittente, anomalie facciali e camptodattilia. Dalla prima descrizione della malattia nel 1996, sono stati descritti meno di 30 pazienti appartenenti a 13 famiglie italiane (soprattutto sarde). Le contrazioni muscolari parossistiche del viso (che assomigliano a quelle del tetano neonatale) si sviluppano in seguito a stimoli anche minimi. Le contrazioni frequenti dei muscoli orofaringei si associano all'assenza del riflesso della deglutizione, che causa gravi disturbi alimentari e respiratori. Tutti i pazienti noti presentano anomalie facciali, che comprendono viso grande, guance piene, naso largo con narici anteverse e filtro lungo, associate a camptodattilia bilaterale. È frequente l'ipertono. Durante la prima infanzia, i pazienti sviluppano ipertermia continua (non legata ad agenti infettivi), dispnea, episodi di apnea e cianosi associata al pianto. Alla nascita può essere presente un anomalo controllo della respirazione centrale, che aumenta il rischio di morte improvvisa. Gli episodi febbrili scompaiono dopo il primo anno di vita, mentre persistono le difficoltà nutrizionali. In alcuni adolescenti è stata osservata sudorazione paradossa alle basse temperature. La malattia è trasmessa come carattere autosomico recessivo. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene CRLF1. La SC appartiene a un gruppo di malattie che presentano segni sovrapposti e che comprendono le sindromi indotte da sudorazione da freddo e la sindrome di Stüve-Wiedemann (si vedano questi termini). Le caratteristiche crisi ipertermiche possono portare spesso al decesso nei primi mesi di vita. I pazienti che sopravvivono sviluppano di solito cifoscoliosi progressiva grave, che necessita di un busto ortopedico o di un intervento di chirurgia correttiva. Le spiccate difficoltà nutrizionali rendono necessaria l'alimentazione con il tubo nasogastrico. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2008)*.

Associazioni

Associazione Sindrome di Crisponi e Malattie Rare

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Crome

Vedere: Cataratta - nefropatia - encefalopatia

Sindrome di Cronkhitte-Canada

ORPHA2930

MIM: 175500

La sindrome di Cronkhitte-Canada (CCS) è caratterizzata dall'associazione tra la poliposi gastrointestinale (GI) non ereditaria e la triade dermatologica: alopecia, alterazioni ungueali

e iperpigmentazione. Sono stati descritti circa 500 casi, due terzi dei quali in Giappone; gli altri sono soggetti causasici del Nord America e dell'Europa occidentale. In Giappone, il rapporto maschi/femmine è di 2:1, mentre negli altri Paesi la distribuzione tra i due sessi è analoga. Al momento della diagnosi la maggior parte dei pazienti ha più di 50 anni, anche se l'età di esordio varia tra 31 e 85 anni. I principali sintomi sono la diarrea acquosa con un volume delle feci di 4-6 litri (possono essere presenti anche steatorrea e melena), l'assenza parziale o completa del gusto e dell'appetito, la perdita di peso (spesso superiore a 10 kg), i dolori addominali costanti o episodici e la debolezza. Alla diarrea segue di solito la distrofia delle unghie (assottigliate, spaccate e di colore alterato), l'alopecia (inizialmente areata, evolve rapidamente verso la perdita completa dei capelli) e l'iperpigmentazione (macchie e placche diffuse che, inizialmente chiare, poi diventano scure, e vitiligine a chiazze). Il malassorbimento gastrointestinale causa malnutrizione, anemia, alterazioni elettrolitiche e ipoproteinemia. Oltre il 10% dei pazienti sviluppa un tumore del tratto gastroenterico (stomaco e colon). In alcuni pazienti sono stati osservati sintomi neurologici (insensibilità e formicolio alle estremità, disragia e convulsioni) e patologie autoimmuni (ipotiroidismo, glomerulopatia membranosa). Le anomalie intestinali sono spesso generalizzate. Lo stomaco e il colon contengono quasi sempre dei polipi e il piccolo intestino è interessato in oltre il 50% dei casi. L'esofago è colpito meno frequentemente. Non è nota la patogenesi della CCS, che rientra nel gruppo delle sindromi da polipi amartomatosi. Sono state suggerite come possibili cause le alterazioni della funzione intestinale (digestiva, assorbente, secretoria e motoria), e l'eccessivo sviluppo batterico. A differenza di molte altre sindromi da polipi gastrointestinali, non è stata osservata una trasmissione familiare. Dal punto di vista istologico, i polipi si caratterizzano per un'ampia base sessile, tuniche proprie edematose dilatate, e ghiandole con formazioni cistiche. Le diagnosi differenziali si pongono con la poliposi giovanile generalizzata, la poliposi iperplastica, la poliposi "a cappuccio" e la sindrome di Peutz-Jeghers (si vedano questi termini), ma anche la poliposi lipomatosa, l'iperplasia linfoide nodulare, la poliposi infiammatoria e la poliposi linfomatosa. La presa in carico è finalizzata a correggere la perdita degli elettroliti, delle proteine e dei liquidi. Le terapie raccomandate comprendono le integrazioni alimentari, gli antibiotici, i corticosteroidi, gli steroidi anabolizzanti, la soppressione dell'acidità, il cromolin, la somministrazione di zinco, l'estirpazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* e l'associazione di queste terapie. Nessun trattamento è significativamente efficace. La maggior parte dei pazienti necessita di un trattamento sintomatico per la diarrea e per il dolore addominale. A causa della natura generalizzata della CCS e dell'elevato rischio di complicazioni operatorie, la chirurgia di solito si limita al trattamento delle complicazioni. È necessario un follow-up per individuare le lesioni adenomatose che possono degenerare in carcinomi. La CCS ha un decorso progressivo e presenta un alto tasso di mortalità a causa dell'anemia, dell'emorragia gastrointestinale, dell'insufficienza cardiaca congestizia e delle infezioni. La sopravvivenza dei pazienti dipende dall'adeguatezza e dalla durata della terapia intensiva. Su ampie casistiche è stato dimostrato che la remissione si ottiene in oltre la metà dei pazienti. Sono stati riportati soggetti con vita relativamente lunga. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2009)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome di Culler-Jones

Vedere: Ipopituitarismo - polidattilia postassiale

Sindrome di Currarino

Vedere: Triade di Currarino

Sindrome di Curry-Hall

Vedere: Disostosi acrofaciale, tipo Weyers

Sindrome di Curry-Jones

ORPHA1553

MIM: 601707

La sindrome di Curry-Jones riguarda l'associazione tra anomalie craniofacciali, polisindattilia e difetti della cute e del tratto gastrointestinale. È stata osservata fino ad oggi solo in 5 pazienti (3 maschi e 2 femmine). La craniosinostosi monolaterale e la brevità della base del cranio causano un'importante asimmetria del viso. È presente anche ipertelorismo con rime palpebrali strette. In tre pazienti è stata osservata agenesia o ipoplasia del corpo calloso. Uno dei neonati maschi presentava coloboma dell'iride e due avevano microftalmia. Sono stati osservati altri segni importanti: la polidattilia preassiale e la sindattilia delle mani e/o dei piedi e le anomalie della cute con aree di atrofia, spesso a distribuzione lineare. Due pazienti presentavano anche miofibromi gastrointestinali multipli, che causavano ostruzione intestinale, corretta chirurgicamente. I 5 pazienti non erano consanguinei, non era presente consanguineità tra i parenti affetti nelle famiglie, dato che non consente di chiarire il modello di trasmissione. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Cushing

ORPHA553

La sindrome di Cushing è caratterizzata da un insieme di sintomi clinici secondari a ipercortisolismo cronico, di origine endogena (produzione eccessiva di cortisolo da parte delle ghiandole surrenali) o esogena (iatrogena). L'incidenza annuale è stimata in circa 1/1.000.000. L'ipercortisolismo endogeno può essere causato dall'ipersecrezione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) da adenoma ipofisario (malattia di Cushing) o dalla secrezione ectopica di ACTH da parte di altri tumori (non ipofisari; sindrome paraneoplastica di Cushing). D'altra parte, l'ipercortisolismo endogeno può essere dovuto alla secrezione di cortisolo, secondaria a un tumore delle ghiandole surrenali, benigno (adenoma) o maligno (carcinoma corticale surrenale). I sintomi clinici della sindrome di Cushing comprendono l'obesità troncolare e della faccia, le strie purpuree, le ecchimosi, la suscettibilità alle infezioni, la debolezza muscolare, l'osteoporosi, l'ipertensione, il diabete e le anomalie neurologiche. La sindrome è di solito sporadica, ma sono state anche descritte rare forme ereditarie (ad esempio, la malattia primitiva pigmentata nodulare del surrene, PPNAD), che è causata da mutazioni nel gene PRKAR1A. L'adenoma ipofisario può essere espressione di una neoplasia endocrina multipla tipo 1 (MEN1; si veda questo termine), che è dovuta a mutazioni del gene MEN1 ed è trasmessa come carattere autosomico dominante. La diagnosi di sindrome di Cushing si basa sulla conferma dell'ipercortisolismo e sull'identificazione della causa dell'ipersecrezione del cortisolo (TAC delle ghiandole surrenali, risonanza magnetica dell'ipofisi, TAC oppure risonanza dell'addome e/o del torace, cateterismo del seno petroso). Il trattamento si basa sull'eliminazione del tumore ipersecernente (adrenalectomia o ablazione dell'adenoma ipofisario corticotropo, di solito mediante chirurgia transfenoidale). Il farmaco anticortisolo (Op^{DDD} o mitotane [Lysodren]) o il chetoconazolo (Nizoral) possono essere indicati nei casi in cui non sia possibile la resezione completa (ad esempio, adenomi ipofisari voluminosi e invasivi o secrezione ectopica non localizzata). La radioterapia ipofisaria tradizionale o stereotassica è indicata nel caso di resezione incompleta, oppure quando la resezione non è possibile a causa delle grosse dimensioni dell'adenoma ipofisario. A seconda dell'approccio terapeutico utilizzato, l'insufficienza surrenalica cronica o transitoria può richiedere una terapia sostitutiva a base di corticoidi. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, la sindrome può essere gestita efficacemente fino a ottenere la guarigione definitiva. *Autore: Prof. X. Bertagna (dicembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dei deficit ipofisari unitropici familiari

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Associazioni

ANIPI - Associazione Portatori Patologie Ipofisarie

Sindrome di Cutler-Bass-Romshe

Vedere: Sindrome tiro-cerebro-renale

Sindrome di Czeizel

Vedere: Sindrome letale onfalocela - labiopalatoschisi

Sindrome di Czeizel-Brooser

Vedere: Polidattilia - miopia

Sindrome di Czeizel-Losonci

Vedere: Schisi della mano - uropatia - spina bifida - anomalie del diaframma

Sindrome di Daish-Hardman-Lamont

Vedere: Idrocefalo - alta statura - iperlassità

Sindrome di Da Silva

Vedere: Agenesia del corpo calloso - microcefalia - bassa statura

Sindrome di Deal-Barratt-Dillon

Vedere: Anemia di Fanconi - ittiosi - dismorfismi

Sindrome di De Hauwere-Leroy-Adriaenssens

Vedere: Displasia iridea - ipertelorismo - sordità

Sindrome di Dejerine-Sottas

ORPHA64748

MIM: 145900

Associazioni

AICMT - Associazione Italiana Malattia di Charcot-Marie-Tooth

Sindrome di Dekaban-Arima

Vedere: Sindrome cerebello-oculo-renale

Sindrome di De la Chapelle

Vedere: Sindrome del maschio XX

Sindrome di Delleman-Oorthuys

Vedere: Sindrome oculo-cerebro-cutanea

Sindrome di De Morsier

Vedere: Displasia setto-ottica

Sindrome di Dent

ORPHA1652

MIM: 300009

La sindrome di Dent è una patologia molto rara legata al cromosoma X. Le prime manifestazioni della patologia insorgono

nell'infanzia o nell'età adulta. È caratterizzata da proteinuria tubulare (dovuta al difettoso riassorbimento di alcune molecole proteiche a basso peso molecolare nel tubulo prossimale, come la beta-2 microglobulina; il difetto del tubulo prossimale può essere più grave, causando la sindrome di Fanconi), ipercalciuria, nefrolitiasi calcica, nefrocalcinosi e insufficienza renale cronica. Il difetto molecolare di solito altera un canale del cloro, CLCN5. Mutazioni nel gene che codifica per tale canale sono state trovate anche in sindromi correlate o identiche, denominate nefrolitiasi recessiva legata al cromosoma X o ipofosfatemia legata all'X o proteinuria idiopatica di basso peso molecolare che sono state trovate in bambini giapponesi. Recentemente, sono state identificate mutazioni nel gene che codifica per la fosfatasi OCRL1 in 5 su 13 famiglie nelle quali gli individui presentavano caratteristiche della sindrome di Dent, in assenza di mutazioni in CLCN5. Il gene OCRL1 è inoltre coinvolto nella sindrome di Lowe (o sindrome oculo cerebri renale). *Autore: Prof. J.P. Grunfeld (marzo 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Dent (gene CLCN5)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. ANGLANI Franca

Sindrome di Denys-Drash

ORPHA220

MIM: 194080

La sindrome di Denys-Drash è caratterizzata dall'associazione tra sclerosi mesangiale diffusa (DMS), pseudoermafroditismo maschile a cariotipo 46,XY e nefroblastoma. La prevalenza non è nota ma sono stati descritti circa 150 casi. Il primo segno clinico della sindrome è il tumore di Wilms. La sclerosi mesangiale diffusa si sviluppa dopo la nascita e si associa a proteinuria massiva e a una sindrome nefrosica. L'evoluzione verso un'insufficienza renale si verifica tra il primo e il quarto anno di vita. Nelle forme incomplete, la DMS può associarsi allo pseudoermafroditismo maschile o al nefroblastoma. La sindrome di Denys-Drash è di solito sporadica. Nella maggior parte dei pazienti sono state descritte mutazioni costituzionali nel gene predisponente il tumore di Wilms (WT) molte delle quali sono localizzate negli esoni 8 e 9. Il gene WT1 codifica una proteina zinc-finger, che è probabilmente un fattore di trascrizione implicato nello sviluppo renale e genitale. Le mutazioni sono dominanti, in quanto i pazienti sono di solito eterozigoti. Dato che le mutazioni del gene WT1 sono in molti casi de novo, il rischio di ricorrenza tra fratelli/sorelle è estremamente basso. Nei pazienti con DMS deve essere eseguita un'attenta ecografia renale in modo da identificare la presenza di un eventuale nefroblastoma. Il trattamento è di supporto e consiste in un'alimentazione appropriata, nella prevenzione e nel trattamento delle complicazioni infettive e nella cura dell'insufficienza renale. La sindrome nefrosica è resistente ai corticosteroidi e ai farmaci immunosoppressivi, ma non recidiva dopo il trapianto renale. *Autore: Prof. P. Niaudet (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Denys-Drash (gene WT1)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele,

Dr. SAVOLDI Gianfranco

Diagnosi molecolare della sindrome di Denys-Drash (gene WT1)

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI

Pr. RESTA Nicoletta

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome di De Sanctis-Cacchione

ORPHA1569

MIM: 278800

La sindrome di De Sanctis-Cacchione è caratterizzata da tre sintomi principali: xeroderma pigmentoso (XP), ritardo mentale e disturbi neurologici. È una sindrome molto rara, persino più rara dello XP isolato, che ha una prevalenza di 1/250.000, ma la prevalenza esatta non è nota. La diagnosi viene posta di solito nella prima infanzia. La sindrome è caratterizzata dai sintomi cutanei e oculari dello XP classico (si veda questo termine) e può evolvere verso qualsiasi tipo di XP, sebbene si riscontri più comunemente tra i soggetti con i gruppi di complementazione dello XP tipo A o D. Le caratteristiche dermatologiche comprendono l'ipersensibilità ai raggi ultravioletti (UV), i difetti della pigmentazione e l'elevata suscettibilità allo sviluppo dei tumori della cute (soprattutto nelle parti esposte ai raggi solari). I segni oculari comprendono la fotofobia, le congiuntiviti ricorrenti, le lentiginosi solari delle palpebre, l'ectropion, le fusioni palpebrali con ulcere e cicatrici. Le anomalie neurologiche più comuni comprendono il deterioramento mentale progressivo, l'ataxia cerebellare, l'ipoflessia o l'areflessia, la coreoatetosi e la spasticità. Possono essere gravemente colpiti i nervi sensitivi periferici e motori. Possono comparire anche sordità neurosensoriale progressiva, microcefalia, anomalie elettroencefalografiche ed epilessia. Nella maggior parte dei casi si riscontra grave ritardo della crescita, bassa statura e ipogonadismo. In alcuni casi i tendini di Achille sono iposviluppati con possibile quadriparesi. La sindrome di De Sanctis-Cacchione viene ereditata con modalità autosomica recessiva ed è dovuta alle mutazioni del gene ERCC6, che causano anche la sindrome di Cockayne (si veda questo termine). La diagnosi si basa sui segni clinici e può essere confermata con le indagini molecolari. La diagnosi differenziale si pone con varie sindromi che associano segni dermatologici, oculari e neurologici (acanthosis nigricans, sindrome di Bloom, sindrome di Cockayne, sindrome di Hartnup, sindrome di Rothmund-Thomson, sindrome del nevo basocellulare; si vedano questi termini). La presa in carico richiede un approccio multidisciplinare. Il paziente deve prendere misure precauzionali ed evitare l'esposizione ai raggi ultravioletti. L'esame dermatologico deve essere raccomandato ogni 3-6 mesi. Ogni lesione sospetta deve essere biopsiata e trattata (di solito mediante escissione). Almeno una volta all'anno deve essere suggerito l'esame oculistico e neurologico. La prognosi è di solito sfavorevole. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Desbuquois

ORPHA1425

MIM: 251450

La sindrome di Desbuquois è una rara osteocondrodiplosia descritta per la prima volta da Desbuquois nel 1966. A livello clinico è caratterizzata da bassa statura rizomelica e mesomelica, a esordio prenatale, marcata iperlassità articolare, cifoscoliosi e dismorfismi facciali caratteristici. La malattia è clinicamente eterogenea con un grado di gravità variabile. È trasmessa come carattere autosomico recessivo. Il genoma è stato mappato sul cromosoma 17q25.3 solo in un sottogruppo di pazienti che presenta esclusivamente le tipiche anomalie delle mani. A livello radiologico, la malattia è caratterizzata da un aspetto a chiave svedese, o distorto, delle teste femorali e da un'età scheletrica avanzata. La deviazione radiale del II dito, con un osso sovrannumerario alla base della seconda falange, è un segno radiologico caratteristico di questa affezione, anche se non essenziale ai fini della diagnosi della malattia. La principale diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Larsen, del sottotipo dell'isola di Reunion. *Autori: Dott. L. Faivre e Dott. V. Cormier-Daire (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Devriendt-Legius-Fryns

Vedere: Alopecia - ipogonadismo - sindrome extrapiramidale

Sindrome di Devriendt-Van den Berghe-Fryns

Vedere: Alopecia - ritardo mentale - ipogonadismo

Sindrome di Die Smulders-Vles-Fryns

Vedere: Aracnodattilia - ritardo mentale - dismorfismi

Sindrome di DiGeorge

Vedere: Monosomia 22q11

Sindrome di Dincsoy-Salih-Patel

ORPHA1678

MIM: 601016

La sindrome è caratterizzata da anomalie della linea mediana, in particolare schisi labiopalatina, naso piatto, ipotelorismo, disgenesia del corpo calloso, associati ad arti corti, rientranza della tibia visibile dalla radiografia, anomalie delle dita, ambiguità genitale e ipopituitarismo. È stata descritta in 2 fratelli (maschio e femmina) nati da genitori consanguinei. Si tratta probabilmente di una sindrome autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome DIDMOAD

Vedere: Sindrome di Wolfram

Sindrome di Donnai-Barrow

ORPHA2143

MIM: 222448

La sindrome di Donnai-Barrow è caratterizzata da ernia diaframmatica, onfalocelo, ipertelorismo, agenesia del corpo calloso, sordità neurosensoriale e miopia grave. I dismorfismi facciali sono caratteristici e comprendono marcato ipertelorismo con rime palpebrali rivolte verso il basso, naso corto con punta globosa e orecchie ruotate posteriormente. Alcuni pazienti hanno anche coloboma dell'iride, distacco della retina e malrotazione intestinale. Il ritardo mentale è variabile. In rari casi è presente proteinuria che fa supporre che la sindrome di Donnai-Barrow e la sindrome FOAR siano alleliche. I pazienti hanno caratteristiche facciali simili a quelle di diverse altre malattie, come la sindrome di Knies e la sindrome di Stickler, ma nella sindrome di Donnai-Barrow non c'è alcuna evidenza di anomalie scheletriche. La sindrome di Donnai-Barrow è trasmessa probabilmente con modalità autosomica recessiva. La malattia non modifica le attese di vita; tuttavia la prognosi funzionale, che dipende dal grado di handicap visivo e uditivo, può essere sfavorevole. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Donohue

Vedere: Leprecaunismo

Sindrome di Doose

Vedere: Epilessia con crisi miocloniche-astatiche

Sindrome di Down

Vedere: Trisomia 21

Sindrome di Drash

Vedere: Sindrome di Denys-Drash

Sindrome di Dravet

Vedere: Epilessia mioclonica grave del neonato

Sindrome di Duane

ORPHA233

MIM: 126800

La sindrome di Duane è una forma congenita di strabismo, caratterizzata da limitazione del movimento orizzontale dell'occhio, retrazione del globo oculare con restringimento delle rime palpebrali nel tentativo di adduzione. Questa malattia origina da un'innervazione paradossa del muscolo retto laterale. La sindrome viene classificata in tre sottotipi, a seconda della presenza di un difetto nell'adduzione, nell'abduzione o in entrambi. L'incidenza è approssimativamente di circa l'1% su tutti i casi di strabismo. La sindrome di Duane può essere isolata o si può associare ad anomalie oculari (eterocromia, displasia dell'iride, colobomi, fenomeno di Marcus-Gunn ecc.) o ad anomalie sistemiche (sindrome di Goldenhar, sindrome di Klippel-Feil, ipoacusia neurosensoriale ecc.). La maggior parte dei casi è sporadica, anche se è stata descritta ricorrenza familiare, con modalità di trasmissione autosomica dominante. La sindrome di Duane è stata collegata a cinque loci ed è stato identificato un primo gene causale, SALL4. Il meccanismo eziologico attualmente proposto è che la sindrome di Duane derivi da un disturbo di innervazione di origine troncocerebrale, nel quale il muscolo laterale retto è parzialmente innervato dai rami del nervo oculomotore. Quando necessari, sono utilizzati interventi chirurgici per migliorare l'allineamento fisso in posizione primaria, la rotazione del viso e la posizione posturale; tuttavia i risultati ottenuti sono limitati. *Autori: Dott. E. Piozzi e Dott. C. Patrosso (aprile 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Dubin-Johnson

ORPHA234

MIM: 237500

La sindrome di Dubin-Johnson (SDJ) è una malattia epatica benigna ereditaria caratterizzata, dal punto di vista clinico, da iperbilirubinemia cronica, prevalentemente coniugata, e, dal punto di vista istopatologico, da deposito di pigmenti di color nero-marroncino nelle cellule epatiche parenchimali. La prevalenza nella popolazione generale non è nota. La SDJ interessa tutte le etnie ed è più diffusa tra gli ebrei marocchini o iraniani, con una prevalenza di oltre 1/1.300 soggetti, per l'effetto di un "fondatore". I pazienti adolescenti o gli adulti giovani di solito presentano ittero ricorrente lieve o moderato, senza prurito, spesso causato da una malattia ricorrente, dalla gravidanza, dai contraccettivi orali o dai farmaci. A volte sono stati descritti dolori addominali e affaticamento durante le riacutizzazioni della malattia e raramente può essere presente epatosplenomegalia. I livelli di bilirubina totale nel siero (in particolare nella forma coniugata) la percentuale di bilirubina totale e coniugata nel siero è del 50-80%) sono elevati, di solito tra 2 e 5 mg/dL (molto raramente oltre 20 mg/dL). Sono normali le attività enzimatiche del fegato (l'aminotransferasi, la fosfatasi alcalina, la gamma-glutamyl transpeptidasi), la

concentrazione totale degli acidi biliari, i livelli di albumina e il tempo di protrombina. È stata osservata un'associazione con il deficit del fattore VII della coagulazione (si veda questo termine), in particolare negli ebrei itiani e marocchini. Le analisi istologiche rivelano un deposito caratteristico di pigmenti granulari di colore nero-marroncino nel citosol degli epatociti, in particolare nell'area centrolobulare, in assenza di altre anomalie istologiche. La SDJ viene trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni omozigoti del gene *ABCC2*. *ABCC2* codifica per il trasportatore della membrana apicale ATP-dipendente, che media il flusso dei glucuronidi della bilirubina e degli altri anioni organici coniugati dagli epatociti verso la bile. La diagnosi viene sospettata nei pazienti che presentano iperbilirubinemia coniugata isolata (senza alterazioni delle attività enzimatiche del fegato), in assenza di una condizione settica, di anomalie visibili all'ecografia o di interferenze farmacologiche. In questo caso, sono indicativi della diagnosi di SDJ i livelli caratteristici delle coproporfirine urinarie (una percentuale elevata di coproporfirine I [oltre l'80%] con livelli normali di coproporfirine totali). È utile anche la colescintigrafia ^{99mTc}-HIDA che mostra la mancata visualizzazione o la visualizzazione ritardata della cistifellea e dei dotti biliari e la visualizzazione prolungata del fegato. La diagnosi definitiva è possibile mediante le analisi molecolari del gene *ABCC2*. Anche se le analisi istologiche permettono una diagnosi definitiva, la biopsia epatica non è effettuata in modo sistematico, per la sua invasività e la prognosi favorevole della malattia. La principale diagnosi differenziale si pone con un'altra forma di iperbilirubinemia prevalentemente coniugata, la sindrome di Rotor (RT; si veda questo termine). Non esiste un trattamento risolutivo per la SDJ, anche se è stato osservato che la somministrazione a breve termine di fenobarbital riduce in alcuni casi i livelli di bilirubina nel siero. La SDJ è una malattia benigna e la prognosi per i pazienti è buona. Una diagnosi corretta permette di evitare procedure diagnostiche, trattamenti e follow-up inutili. La malattia non evolve verso l'insufficienza epatica, la cirrosi o la fibrosi epatica. *Autori: Dott. C. Corperchot e Dott. V. Barbu (gennaio 2010)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome di Dubowitz

ORPHA235

MIM: 223370

La sindrome di Dubowitz, descritta per la prima volta nel 1965, è caratterizzata da anomalie multiple congenite, ritardo mentale, ritardo di crescita con difetti immunitari, che predispongono alle allergie e all'eczema, neoplasie ematologiche e neuroblastoma. I segni clinici comprendono il ritardo di crescita pre- e postnatale, la microcefalia, il ritardo mentale lieve-medio e l'eczema. I pazienti sono spesso iperattivi, con scarsa capacità di attenzione. L'aspetto del viso è caratteristico con fronte alta e sfuggente, creste sopraorbitali piatte, sopracciglia rade nelle porzioni laterali, rime palpebrali corte, ptosi, orecchie a conformazione anomala, radice del naso ampia e piatta, conformazione insolita della bocca. Le anomalie dei genitali comprendono ipospadia e criptorchidismo. I pazienti possono anche mostrare fossetta sacrale, clinodati-

tilia del V dito e sindattilia cutanea del II e III dito del piede. Ad oggi, sono stati osservati oltre 150 pazienti con questa condizione. La patogenesi non è nota. Sembra trattarsi di un carattere autosomico recessivo. *Autore Dott. M. Tsukahara (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Dunnigan

Vedere: Lipodistrofia parziale familiare, tipo Dunnigan

Sindrome di Du Pan

Vedere: Aplasia del perone - brachidattilia

Sindrome di Dyggve-Melchior-Clausen

ORPHA239

MIM: 223800

La sindrome di Dyggve-Melchior-Clausen (DMC) è una malattia scheletrica rara che appartiene al gruppo delle displasie spondiloeipimetafisarie (si veda questo termine). Sono stati descritti circa 100 casi. Dal punto di vista clinico, la DMC è caratterizzata da un nanismo progressivo con busto corto, sterno prominente, microcefalia e ritardo mentale di gravità variabile. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene *DYM* (18p21.1). La maggior parte delle mutazioni identificate nel gene-malattia suggerisce una perdita di funzione del suo prodotto. Il gene *DYM* è espresso nella maggior parte dei tessuti e codifica per la dimeclina, una proteina che interagisce con le membrane dell'apparato del Golgi, ma il suo ruolo all'interno delle cellule non è ancora noto. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sulle radiografie che mostrano platisspondilia con doppia ondulazione dei piatti vertebrali, displasia epifisaria e metafisaria e creste iliache dentellate. Le diagnosi differenziali si pongono con la sindrome di Smith-McCort (SMC; si veda questo termine), che presenta gli stessi segni clinici e radiologici della DMC in assenza di ritardo mentale, e la malattia di Morquio (o mucopolisaccaridiosi tipo 4, MPS 4; si veda questo termine), che è simile dal punto di vista clinico alla DMC, ma presenta segni radiologici ed enzimatici specifici. La presa in carico richiede un approccio multidisciplinare e un follow-up a lungo termine, dato che la malattia è progressiva. Il decorso della malattia si associa spesso a complicazioni ortopediche come la lordosi lombare, la cifosi toracica, la lussazione dell'anca, la deformità delle ginocchia e la compressione del midollo spinale secondaria all'instabilità dell'articolazione atlanto-assiale. *Autore: Dott. V. El Ghouzzi (febbraio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Dykes-Markes-Harper

Vedere: Ittiosi - epatosplenomegalia - degenerazione cerebellare

Sindrome di Edward

Vedere: Trisomia 18

Sindrome di Edwards

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 8

Sindrome di Edwards-Patton-Dilly

Vedere: Nefropatia - sordità - iperparatiroidismo

Sindrome di Ehlers-Danlos con deficit di fibronectina

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 10

Sindrome di Ehlers-Danlos con disfunzione piastrinica da anomalia della fibronectina

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 10

Sindrome di Ehlers-Danlos con eterotopia periventricolare

ORPHA82004

MIM: 300537

La sindrome di Ehlers-Danlos con eterotopia periventricolare è una variante della sindrome di Ehlers-Danlos tipo classico (EDS; si veda questo termine). La sua prevalenza non è nota. I pazienti presentano il fenotipo caratteristico della sindrome di Ehlers-Danlos, con ipermobilità articolare, fragilità della cute e dilatazione dell'aorta. I pazienti presentano anche eterotopia nodulare periventricolare, con epilessia focale, a esordio di solito nel secondo decennio di vita. L'intelligenza è di regola normale. L'eterotopia periventricolare viene evidenziata con la risonanza magnetica, che può documentare anche la dilatazione della cisterna magna. Alcuni pazienti presentano anche cardiopatie, compresa la persistenza del dotto arterioso, la valvola aortica bicuspidale o l'aneurisma del seno di Valsalva. La malattia è trasmessa come carattere dominante legato all'X. Colpisce le donne, mentre è probabilmente letale in utero nei feti di sesso maschile. In analogia ai casi familiari di eterotopia periventricolare isolata, questa malattia è dovuta a mutazioni nel gene della filamina A (FLNA), localizzato sul cromosoma Xq28, che rappresenta pertanto una nuova causa di sindrome di Ehlers-Danlos. Nella maggior parte dei casi, la somministrazione di anticonvulsivanti è in grado di controllare l'epilessia. La sintomatologia correlata alle alterazioni del tessuto connettivo necessita di una terapia specifica. *Autore: Dott. D.P. Germain (giugno 2006)*.

Associazioni

AISED - Associazione Italiana per la Sindrome di Ehlers-Danlos

Sindrome di Ehlers-Danlos con periodontite

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 8

Sindrome di Ehlers-Danlos legata all'X

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 5

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 1

ORPHA90309

MIM: 130000

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo classico

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 2

ORPHA90318

MIM: 130010

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo classico

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 5

ORPHA75497

MIM: 305200

La sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) comprende un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie del tessuto connettivo, caratterizzate da iperlabbilità articolare, cute iperelastica e fragilità tissutale. L'EDS tipo 5 è caratterizzata da cute iperestensibile, mentre la fragilità tissutale e l'iperlabbilità articolare sono sfumate. Questa forma di EDS è estremamente rara, essendo stata descritta solo in due famiglie. Sono state riportate, inol-

tre, cardiopatia congenita, ernie e bassa statura. Si trasmette con modalità recessiva legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Associazioni

AISED - Associazione Italiana per la Sindrome di Ehlers-Danlos

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 6

ORPHA1900

MIM: 224200

La sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) comprende un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie del tessuto connettivo, caratterizzate da iperlabbilità articolare, cute iperelastica e fragilità tissutale. Il tipo cifoscoliotico, precedentemente definito EDS tipo 6 o oculoscoliotico, è caratterizzato da scoliosi congenita progressiva, ipotonia muscolare grave, iperlabbilità articolare generalizzata e fragilità dei globi oculari. È una malattia estremamente rara, a trasmissione autosomica recessiva. È dovuta al deficit dell'enzima lisil-ossidasi, coinvolto nelle modifiche post-traduzionali della lisina, nelle pro-catene alfa del collagene. Il gene LH1 (o PLOD), che codifica per questo enzima, è localizzato sul braccio corto del cromosoma 1 (1p36) ed è stato clonato. Nei pazienti affetti da EDS tipo cifoscoliotico sono state identificate mutazioni omozigoti o eterozigoti composte. La EDS tipo 6B è caratterizzata da una normale attività della lisil-ossidasi, anche se sono state osservate mutazioni nei geni LH2 o LH3. I test biochimici di screening (utilizzati per determinare l'assenza o la riduzione dell'attività della lisil-ossidasi nelle colture di fibroblasti) sono disponibili solo presso laboratori specializzati. L'analisi molecolare del gene PLOD sui villi coriali può, in casi eccezionali, essere utilizzata per la diagnosi prenatale. La presa in carico è esclusivamente sintomatica. La prognosi è variabile, e può essere grave, con perdita della deambulazione durante la seconda o terza decade di vita. *Autore: Dott. D.P. Germain (giugno 2006)*.

Associazioni

AISED - Associazione Italiana per la Sindrome di Ehlers-Danlos

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 7A

ORPHA99875

MIM: 130060

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo artrocalasico

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 7B

ORPHA99876

MIM: 130060

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo artrocalasico

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 8

ORPHA75392

MIM: 130080

La sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) comprende un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie del tessuto connettivo, caratterizzate da iperlabbilità articolare, cute iperelastica e fragilità tissutale. Il tipo 8 è la forma più rara. L'EDS tipo 8 è caratterizzato da grave alterazione parodontale, a esordio precoce, associata a placche di tessuto cicatriziale nella zona pretibiale (cicatrici atrofiche iperpigmentate). La parodontite è generalizzata, a esordio nella pubertà, e può esitare nella perdita dei denti prima dei 30 anni e nel deterioramento dell'osso alveolare. L'iperlabbilità articolare e l'iperelasticità cutanea sono variabili. La maggior parte dei pazienti presenta bassa statura e dismorfismi orofacciali, compresa la micrognazia, l'iperplasia delle gengive con ipercheratosi variabile e agenesia o microdonzia di più denti, con occasionale aumento della suscettibilità alle infezioni. La trasmissione è autosomica dominante. La malattia è geneticamente eterogenea. Lo studio di numerosi pazienti ha permesso di identificare un probabile locus sul cromosoma 12p13. Non esiste una terapia specifica, ma è necessario trattare in maniera sintomatica le anomalie dei denti. Autore: Dott. D.P. Germain. (giugno 2006)*.

Associazioni

AISED - Associazione Italiana per la Sindrome di Ehlers-Danlos

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 10

ORPHA75501

MIM: 225310

La sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) comprende un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie del tessuto connettivo, caratterizzate da iperlissità articolare, cute iperelastica e fragilità tissutale. Il tipo 10 si distingue per una disfunzione delle piastrine associata ad anomalie della fibronectina. L'EDS tipo 10 è stata descritta solo in una famiglia. L'esordio avviene a circa 13-25 anni. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Associazioni

AISED - Associazione Italiana per la Sindrome di Ehlers-Danlos

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 11

ORPHA2295

MIM: 147900

La sindrome di Ehlers-Danlos tipo 11 è caratterizzata da iper mobilità articolare generalizzata, spesso complicata da dislocazione delle articolazioni maggiori, in particolare la spalla, ma, in alcuni casi, anche la rotula. Spesso si associa anche la dislocazione congenita dell'anca. La sindrome è stata descritta in parecchie famiglie. Si trasmette come carattere autosomico dominante a penetranza elevata. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Associazioni

AISED - Associazione Italiana per la Sindrome di Ehlers-Danlos

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo artrocalasico

ORPHA1899

MIM: 130060

La sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) comprende un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie del tessuto connettivo, caratterizzate da iperlissità articolare, cute iperelastica e fragilità tissutale. L'incidenza del tipo artrocalasico (precedentemente suddiviso in due sottotipi 7A e 7B) è molto bassa. È caratterizzata dalla lussazione congenita bilaterale dell'anca, iperlissità articolare e sublussazioni ricorrenti. Altri segni clinici sono l'iperestensibilità e la fragilità cutanea, con cicatrici atrofiche, e l'ipotonia muscolare. La trasmissione è autosomica dominante. È dovuta ad un difetto nella maturazione delle pro-catene alfa 1 (I) (in precedenza definita tipo 7A) o alfa 2 (II) (in precedenza definita tipo 7B) del collagene I, con mancato clivaggio del propeptide amino-terminale, a seguito di una mutazione che provoca lo "skipping" dell'esone 6 dei geni COL1A1 o COL1A2, con eliminazione del sito di clivaggio per il procollagene I N-terminale peptidasi. La diagnosi clinica può essere confermata con lo studio biochimico dei propeptidi amino-terminali del collagene I sui fibroblasti in coltura, o con l'analisi molecolare, che dimostra lo "skipping" parziale o totale dell'esone 6 nei geni COL1A1 o COL1A2. La presa in carico dell'EDS tipo artrocalasico richiede un approccio multidisciplinare. *Autore: Dott. D.P. Germain (giugno 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Ehlers-Danlos (geni COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA

Dr. SANGIORGI Luca, Dr. SGARIGLIA Federica

Associazioni

AISED - Associazione Italiana per la Sindrome di Ehlers-Danlos

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo cardiaco valvolare

ORPHA230851

MIM: 225320

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Ehlers-Danlos (geni COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA

Dr. SANGIORGI Luca, Dr. SGARIGLIA Federica

Associazioni

AISED - Associazione Italiana per la Sindrome di Ehlers-Danlos

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo cifoscoliotico

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 6

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo classico

ORPHA287

MIM: 130000

La sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) comprende un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie del tessuto connettivo, caratterizzate da iperlissità articolare, cute iperelastica e fragilità tissutale. Il tipo classico (che comprende le EDS tipo 1 e 2) è caratterizzato dai seguenti criteri maggiori di diagnosi: iperestensibilità della cute, cicatrici cutanee atrofiche da fragilità del tessuto e iperlissità articolare. Altri sintomi minori sono i tumori molluscoidi, gli sferoidi sottocutanei, le sublussazioni articolari, l'ipotonia muscolare e la positività dell'anamnesi familiare. La prevalenza del tipo classico è stimata in un 1/30.000. Nella maggior parte dei casi, la trasmissione è autosomica dominante. Nel 35% dei casi circa, sono state evidenziate anomalie nella sintesi del collagene tipo V, nel collagene fibrillare minore, costituito dall'associazione delle due catene alfa 1 (V) e di una catena alfa 2 (V) e, di fatto, sono state identificate mutazioni nei geni COL5A1 e COL5A2, che codificano per queste due catene. In questi soggetti, la diagnosi clinica può essere confermata dagli studi molecolari, che analizzano la secrezione del collagene V sui fibroblasti ottenuti dalla biopsia cutanea; si tratta di studi lunghi e difficili a causa delle dimensioni dei geni. In alcuni rari casi, la trasmissione è autosomica recessiva e si associa a mutazioni nel gene tenascina-X. La tenascina-X è una proteina della matrice extracellulare. Si stanno studiando altri geni candidati. La terapia è sintomatica (antalgici, fisioterapia). Può essere indicato un trattamento psicosociale. *Autore: Dott. D.P. Germain (giugno 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Ehlers-Danlos (geni COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA

Dr. SANGIORGI Luca, Dr. SGARIGLIA Federica

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

AISED - Associazione Italiana per la Sindrome di Ehlers-Danlos

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo dermatosparassi

ORPHA1901

MIM: 225410

La sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) comprende un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie del tessuto connettivo, caratterizzate da iperlissità articolare, cute iperelastica e fragilità

tà tissutale. Il tipo dermatosparassi (precedentemente definito EDS tipo 7C) è caratterizzato dalla estrema fragilità dei tessuti, dalla iperestensibilità della cute e dal facile sanguinamento. La cute del viso ricade in pieghe multiple, come nella cutis laxa. Inoltre, sono state descritte ernia inguinale e ombelicale. È una malattia estremamente rara, descritta solo in pochi casi. La trasmissione è autosomica recessiva. È causata dal deficit dell'enzima procollagene I N-terminale peptidasi, che determina un'anomala maturazione delle pro-catene alfa 1 (I) e alfa 2 (II) del collagene I, con mancato civaggio del propeptide amino-terminale. Il gene-malattia, ADAMTS2, è localizzato sul cromosoma 5q23. Nell'80% dei pazienti caratterizzati a livello molecolare è stata riscontrata la mutazione omozigote Q225X. Non è disponibile una terapia specifica. La presa in carico è sintomatica e deve essere affidata a un centro specializzato. *Autore: Dott. D.P. Germain (giugno 2006)*.

Associazioni

AISED - Associazione Italiana per la Sindrome di Ehlers-Danlos

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo fibronectinamico

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 10

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo ipermobile

ORPHA285

MIM: 130020

La sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) comprende un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie del tessuto connettivo, caratterizzate da iperlaxità articolare, cute iperelastica e fragilità tissutale. Il tipo ipermobile (precedentemente definito EDS tipo 3) è la forma più frequente di EDS con una prevalenza stimata in 1/10.000. I principali segni clinici comprendono l'iperlaxità articolare generalizzata, che spesso è abbastanza grave (punteggio superiore a 5 nella scala di Beighton), e vari gradi di iperestensibilità cutanea. Le cicatrici cutanee atrofiche, criterio diagnostico principale della forma classica, non sono presenti in questa forma. Sono frequenti il dolore diffuso idiopatico e l'astenia. Le dislocazioni e/o le lussazioni ripetute, dovute all'iperlaxità articolare, in presenza di una storia familiare positiva, costituiscono ulteriori criteri diagnostici. In questa forma gli organi interni non sono colpiti. La trasmissione è autosomica dominante. È necessario identificare altre famiglie per eseguire studi di concatenazione genica che potrebbero portare all'identificazione del(dei) gene(i) responsabile(i). Attualmente, non esiste nessun marcatore biochimico o molecolare della EDS ipermobile. Pertanto, la diagnosi resta soprattutto clinica e richiede una conferma specialistica. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome delle articolazioni ipermobili familiari, una malattia molto diffusa nella popolazione, caratterizzata da iperlaxità articolare isolata, in assenza di lesioni cutanee. L'iperlaxità delle articolazioni maggiori può portare nel lungo periodo a complicazioni ortopediche (come ad esempio l'osteoartrite grave). Non esiste un trattamento specifico. *Autore: Dott. D.P. Germain (giugno 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Ehlers-Danlos (geni COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA

Dr. SANGIORGI Luca, Dr. SGARIGLIA Federica

Associazioni

AISED - Associazione Italiana per la Sindrome di Ehlers-Danlos

Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo vascolare

ORPHA286

MIM: 130050

La sindrome di Ehlers-Danlos tipo vascolare, nota anche come

sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) tipo 4, è una malattia ereditaria del tessuto connettivo caratterizzata spesso da segni facciali caratteristici (acrogeria), cute traslucida con vasi sottocutanei ben visibili sul torace e sulla parte inferiore della schiena e gravi complicazioni uterine, intestinali e arteriose, che non si osservano o sono rare nelle altre forme di EDS. La prevalenza stimata delle forme di EDS varia tra 1/10.000 e 1/25.000; la EDS tipo 4 rappresenta circa il 5-10% dei casi. Le complicazioni vascolari possono interessare tutte le aree anatomiche, con una preferenza per le arterie di diametro grande e medio. Sono tipiche le dissezioni delle arterie vertebrali e delle carotidi nei loro segmenti extra- e intracranici (fistole carotido-cavernose). Esiste un elevato rischio di ricorrenza delle perforazioni dell'intestino. La gravidanza aumenta la probabilità di una rottura vascolare o uterina. La EDS tipo 4 viene ereditata come carattere autosomico dominante ed è dovuta a mutazioni del gene COL3A1, che codifica per il procollagene tipo III. La diagnosi si basa sui segni clinici, sull'imaging non invasivo e sull'identificazione di una mutazione del gene COL3A1. Durante l'infanzia, le principali diagnosi differenziali si pongono con i disturbi della coagulazione e la sindrome di Silverman; nell'età adulta, con le altre sindromi di Ehlers-Danlos, la sindrome di Marfan e la sindrome di Loeys-Dietz (si veda questo termine). La diagnosi prenatale può essere presa in considerazione nelle famiglie nelle quali è nota la mutazione. Tuttavia, il prelievo dei villi coriali e l'amniocentesi possono presentare gravi rischi nelle donne gravide affette da questa malattia. In assenza di un trattamento specifico, l'intervento medico si deve concentrare sulla terapia sintomatica e sulle misure profilattiche. Le complicazioni arteriose, intestinali e uterine richiedono un ricovero immediato e un periodo di osservazione nell'unità di terapia intensiva. È controindicato l'imaging invasivo. Si raccomanda di solito un approccio conservativo in caso di complicazioni vascolari. Tuttavia, le complicazioni potenzialmente fatali richiedono interventi chirurgici d'urgenza. *Autore: Dott. D. Germain (luglio 2007)* Tratto da Ehlers-Danlos syndrome type IV. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:32.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Ehlers-Danlos (geni COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA

Dr. SANGIORGI Luca, Dr. SGARIGLIA Federica

Diagnosi molecolare della sindrome di Ehlers-Danlos, tipo vascolare (gene COL3A1)

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA

Pr. BARLATI Sergio, Pr. COLOMBI Marina, Dr. MARCHINA Eleonora

Associazioni

AISED - Associazione Italiana per la Sindrome di Ehlers-Danlos

Sindrome di Eiken

ORPHA79106

MIM: 600002

La sindrome di Eiken è una displasia scheletrica familiare rara, caratterizzata da displasia epifisaria multipla con un importante ritardo dell'ossificazione. È stata descritta in 6 membri di una famiglia consanguinea. La malattia è causata da una mutazione nel gene PTHR1. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Eisenmenger

ORPHA97214

La sindrome di Eisenmenger (SE) è un'associazione complessa rara tra anomalie cardiovascolari caratterizzata da ipertensione polmonare con shunt bidirezionale o inverso con comunicazione intracardiaca o aorto polmonare. La prevalenza esatta non è nota. La sindrome di solito si sviluppa prima della pubertà,

ma può insorgere anche nel periodo adolescenziale o all'inizio dell'età adulta. Colpisce sia i maschi che le femmine. I neonati, che presentano alla nascita ampio difetto del setto ventricolare, difetto del setto atriale o dotto arterioso pervio persistente, hanno un rischio più elevato di sviluppare la SE. I sintomi clinici comprendono la mancanza d'aria (soprattutto in concomitanza di un esercizio fisico), affaticamento, letargia, vertigini, cianosi, sincopi, dolori toracici, palpitazioni, aritmie atriali e ventricolari e, raramente, insufficienza cardiaca destra (associata a epatomegalia, edema periferico, distensione delle vene giugulari). Possono essere presenti ippocratismo digitale e soffi cardiaci. L'emottisi è un sintomo tardivo. Possono insorgere embolie cerebrali o endocardite e, con il tempo, insufficienza cardiaca; può anche verificarsi morte improvvisa. I pazienti sono a rischio elevato di morbilità e mortalità al momento del parto. Le analisi di laboratorio mostrano policitemia. L'elettrocardiogramma evidenzia ipertrofia ventricolare destra e, occasionalmente, ipertrofia dell'atrio destro. La SE è dovuta alla comunicazione tra le due camere cardiache, in conseguenza di un difetto congenito o di uno shunt creato chirurgicamente, che permettono al sangue ossigenato di ricircolare nuovamente nel ventricolo destro fino ai polmoni, causando ipertensione polmonare. La diagnosi si basa sul quadro clinico, sulle anomalie dell'elettrocardiogramma e sull'imaging. La diagnosi viene confermata dal cateterismo cardiaco e dalla misurazione della pressione nell'arteria polmonare. La SE deve essere differenziata dal difetto del setto ventricolare di Eisenmenger, una malformazione che può causare lo sviluppo della sindrome. La presa in carico consiste nell'evitare le condizioni che possono aggravare la sindrome, come la gravidanza, la riduzione del volume circolante, gli esercizi isometrici o le attività a altezze elevate. I pazienti dovrebbero evitare le competizioni sportive e tutte le attività atletiche di un certo impegno. La sindrome può essere evitata ricorrendo a un intervento chirurgico correttivo prima che insorgano modificazioni a livello dei polmoni. Una volta che la sindrome si è sviluppata, le aspettative di vita dipendono dal tipo e dalla gravità del difetto e dalla funzione ventricolare destra e in media variano tra i 20 e i 50 anni. Il tasso di mortalità fetale nelle pazienti gravide è circa 25%, mentre il tasso di mortalità materna supera il 50%. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Ellis-Van Creveld

ORPHA289

MIM: 225500

La sindrome di Ellis-Van Creveld (EVC) è una displasia ectodermica encondrale, caratterizzata da coste corte, polidattilia, ritardo della crescita, anomalie ectodermiche e cardiopatia. Si tratta di una malattia rara, con circa 150 casi noti a livello mondiale. La prevalenza esatta non è nota, anche se la sindrome sembra essere più comune nella comunità amish. Dopo la nascita, sono caratteristiche la bassa statura, le coste corte, la polidattilia, la displasia delle unghie delle mani e dei denti. In circa il 60% dei casi sono presenti cardiopatie, in particolare difetti del setto atriale. Lo sviluppo motorio-cognitivo è normale. Questa malattia rara viene ereditata come carattere autosomico recessivo, con espressività variabile. La malattia è causata da mutazioni dei geni EVC1 ed EVC2, localizzati in configurazione testa-testa sul cromosoma 4p16. I difetti prenatali (eventualmente individuabili con le ecografie) comprendono il torace stretto, l'accorciamento delle ossa lunghe, l'esadattilia e le cardiopatie. L'EVC fa parte del gruppo delle sindromi costa corta - polidattilia (CCP); questo gruppo di condizioni e in particolare il tipo 3 (sindrome di Verma-Naumoff; si veda questo termine), deve essere considerato nella diagnosi differenziale prenatale. In epoca postnatale, la diagnosi differenziale si pone, in particolare, con la distrofia di Jeune, la sindrome di McKusick e la sindrome di Weyers (si vedano questi termini). La presa in carico della sindrome di EVC è multidisciplinare e, nel periodo neonatale, è soprattutto sintomatica e comprende il trattamento delle cardiopatie e dell'insufficienza respiratoria dovuta al torace stretto. È ne-

cessario il follow-up ortopedico, per trattare le anomalie ossee. La presa in carico dei difetti del cavo orale può comprendere alcune terapie dentali specifiche. La prognosi dipende dalle difficoltà respiratorie nei primi mesi di vita secondarie al torace stretto e alle eventuali cardiopatie. La statura definitiva non è facilmente prevedibile. *Autori: Dott. G. Baujat e Dott. M. Le Merrer (giugno 2007)*. Tratto da Ellis-Van Creveld syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:27.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Ellis-Van Creveld (gene EVC)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Sindrome di Elsching

Vedere: Sindrome blefaro-cheilo-dentale

Sindrome diencefalica

ORPHA1672

La sindrome diencefalica (DS) è una causa non comune di difetto di crescita nei neonati e nei bambini. È caratterizzata da una serie complessa di segni e sintomi associati alla disfunzione ipotalamica. Le sue caratteristiche principali sono il dimagrimento, nonostante un apporto normale o lievemente diminuito di calorie e un aspetto vigile. La DS è stata quasi esclusivamente descritta in associazione con lesioni della regione ipotalamo-chiasma ottico, principalmente astrocitomi plicocitici giovanili. L'ipercinesia e l'euforia possono portare a diagnosi tardiva del tumore. Gli astrocitomi associati a DS sono più grandi, si manifestano in età più giovane e sono spesso molto aggressivi rispetto ad altri astrocitomi che insorgono in questa regione. Altri segni comprendono: idrocefalo, nistagmo, disturbi del campo visivo, pallore ottico, emesi e cefalea. Deve essere adottato un approccio diagnostico sistemico, che comprenda la risonanza magnetica a contrasto del cranio del bambino, che spesso evidenzia la diffusione del tumore. Il trattamento con la chirurgia aggressiva e/o la radioterapia ha successo variabile nel controllo della malattia e può causare gravi sequele neurologiche. È stata recentemente dimostrata l'efficacia della chemioterapia sui pazienti con gliomi di basso grado nell'infanzia, ma non si usa frequentemente in quelli con DS. Il trattamento con carboplatino e vincristina diminuisce le dimensioni del tumore, permette un aumento del peso del paziente e, in alcuni casi, ritarda significativamente il ricorso alle terapie alternative. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome di Eng-Strom

ORPHA1937

MIM: 135950

La sindrome di Eng-Strom è caratterizzata da ritardo di crescita intrauterina e anchilosi intermittente delle articolazioni delle dita delle mani. È stata descritta in una donna e nella figlia. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Epstein

ORPHA1019

MIM: 153650

La sindrome di Epstein appartiene al gruppo delle sindromi MYH9, che comprendono altre tre varianti alleliche, a espressione fenotipica simile: l'anomalia di May-Hegglin, le sindromi di Sebastian e di Fechtner. La prevalenza della sindrome di Epstein non è nota. Queste sindromi sono caratterizzate da

macrotrombocitopenia, spesso grave, ma paradossalmente paucisintomatica o addirittura asintomatica. La macrotrombocitopenia è caratterizzata da piastrine giganti, definite da un diametro superiore o uguale a quello del globulo rosso. La sindrome di Epstein è simile clinicamente alla sindrome di Fechtner (disturbi renali caratterizzati da glomerulonefrite interstiziale e sordità neurosensoriale associata a trombocitopenia), ma si differenzia per l'assenza della cataratta. A differenza delle altre sindromi MYH9, la sindrome di Epstein non presenta inclusioni leucocitarie. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico dominante, spesso secondaria a mutazioni puntiformi del gene MYH9. Questo gene è localizzato sul cromosoma 22q12-13 e codifica per la catena pesante della miosina non muscolare tipo 2A (MNM2A), che è espressa in alcune cellule ematiche (polimorfonucleati, monociti e piastrine), nella coclea e nei reni. Queste anomalie molecolari causano una anomala dimerizzazione della proteina MNM2A, che diventa instabile e precipita con la MNM2A normale nel citoplasma dei globuli bianchi, formando inclusioni citoplasmatiche. Questa anomala dimerizzazione compromette l'organizzazione del citoscheletro nei megacariociti, provocando macrotrombocitopenia. Il coinvolgimento glomerulare è tardivo e incostante, perché il difetto di dimerizzazione della MNM2A può essere compensato in situ da un'altra miosina (tipo 2B). La maggior parte dei pazienti non va incontro a emorragie significative e pertanto, di regola, non è necessario nessun trattamento specifico. Tuttavia, nel caso di interventi chirurgici, possono essere utili le trasfusioni piastriniche. Il trattamento della nefropatia dipende dalla gravità del quadro renale e varia dal semplice controllo medico alla dialisi renale. *Autore: Dott. C. Trichet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Eronen-Somer-Gustafsson

Vedere: Sindrome digito-reno-cerebrale

Sindrome di Escher-Hirt

Vedere: Lobi dell'orecchio ispessiti - sordità conduttiva

Sindrome di Evans

ORPHA1959

La sindrome di Evans è caratterizzata dall'associazione tra l'anemia emolitica autoimmune e un'altra emopatia (ad esempio, distruzione dei granulociti neutrofilii, neutropenia o, più frequentemente, distruzione delle piastrine o trombocitopenia). La prevalenza è stimata in 1/1.000.000. La trombocitopenia può precedere, presentarsi contemporaneamente, o essere secondaria all'anemia emolitica autoimmune. La sindrome di Evans è una malattia rara, per la quale non è stata definita una strategia terapeutica efficace. La presa in carico, di solito, prevede la somministrazione di immunosoppressori o la splenectomia. *Autore: Prof. G. Leverger (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Exner

Vedere: Fibula a serpentina - reni policistici

Sindrome di Fanconi associata alle catene leggere delle Ig monoclonali

ORPHA91136

La sindrome di Fanconi (FS) è una malattia generalizzata della funzione dei tubuli renali prossimali. Negli adulti di età superiore ai 50 anni, la FS si associa spesso alla secrezione urinaria di una catena leggera (CL) dell'immunoglobulina (Ig) monoclonale, quasi sempre dell'isotipo kappa. La prevalenza non è nota e finora sono stati descritti circa 100 casi. L'esordio avviene

in età adulta: i segni caratteristici comprendono il dolore alle ossa, associato a osteomalacia secondaria a ipofosfatemia e insufficienza renale cronica progressiva. Questi segni possono precedere di diversi anni la diagnosi di una patologia delle plasmacellule a evoluzione lenta. I segni della disfunzione tubulare prossimale comprendono l'ipofosfatemia, l'ipouricemia e l'ipokaliemia secondarie a perdite renali, associate a glicosuria normoglicemica, aminoaciduria generalizzata, proteinuria a basso peso molecolare e acidosi tubulare renale prossimale. Alcuni segni possono mancare nei casi di insufficienza renale grave. La FS si associa di solito ai mielomi di basso grado o alle gammopatie monoclonali di incerto significato (MGUS). Sono stati descritti rari casi in associazione con mielomi di grado elevato, macroglobulinemia di Waldenström, leucemia linfatica cronica, linfomi a cellule B (si vedano questi termini). La FS dell'adulto può essere secondaria ad altre cause, comprese le patologie autoimmuni e l'intossicazione da farmaci o da metalli pesanti. In molti casi, la catena leggera kappa monoclonale si limita al sottogruppo V kappa-1 e contiene mutazioni non polari o idrofobiche del dominio variabile, che sono responsabili della resistenza alla proteolisi della catepsina nelle cellule tubulari prossimali e favoriscono la cristallizzazione del dominio variabile all'interno del compartimento endolisosomiale. La diagnosi della FS associata a CL si basa sull'individuazione della disfunzione tubulare prossimale e dei segni radiologici dell'osteomalacia. È necessario l'aspirato o la biopsia del midollo osseo e il dosaggio nefelometrico o l'immunofissazione per evidenziare nel siero e nelle urine le catene leggere monoclonali. L'analisi in microscopia ottica dei campioni di biopsia renale colorati con blu di toluidina rivela le caratteristiche inclusioni intracitoplasmatiche nell'epitelio tubulare prossimale che, in molti casi, alle analisi in immunofluorescenza si colorano con l'anticorpo anti-kappa. Le analisi ultrastrutturali rivelano cristalli romboidali o a forma di ago, localizzati nelle vescicole endolisosomiali, che presentano una striatura periodica di 80 Å. Analoghi cristalli sono presenti nel citoplasma dei macrofagi dell'interstizio renale e all'interno delle plasmacellule del midollo osseo, nelle quali probabilmente rallentano la progressione della malattia ematologica. I cristalli di CL all'interno delle cellule tubulari non costituiscono un segno costante e specifico e si possono osservare anche nella nefropatia da mieloma o nell'ittiosi da deposito di cristalli, con o senza FS. Il trattamento dell'osteomalacia si basa sull'integrazione di fosfato, calcio e vitamina D. L'efficacia della chemioterapia nel trattamento dei sintomi renali è variabile e i suoi benefici sono discutibili nei pazienti affetti da FS associata a MGUS, in quanto solo raramente sviluppano un mieloma conclamato. Meno del 20% dei pazienti sviluppa una malattia renale allo stadio finale dopo i 7 anni dalla diagnosi. Il deposito di cristalli all'interno del midollo osseo può esitare in pancitopenia. La maggior parte dei pazienti muore per complicazioni dovute alla chemioterapia o per cause diverse dal mieloma. *Autore: Prof. F. Bridoux (ottobre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Fanconi associata alle catene leggere kappa delle Ig monoclonali

Vedere: Sindrome di Fanconi associata alle catene leggere delle Ig monoclonali

Sindrome di Fanconi associata al mieloma

Vedere: Sindrome di Fanconi associata alle catene leggere delle Ig monoclonali

Sindrome di Faulk-Epstein-Jones

Vedere: Fusione posteriore delle vertebre lumbosacrali - blefaroptosi

Sindrome di Fechtner

ORPHA1984

MIM: 153640

La sindrome di Fechtner appartiene al gruppo delle sindromi MYH9, che comprendono altre tre varianti alleliche a espressione fenotipica simile: la sindrome di Sebastian, l'anomalia di May-Hegglin e la sindrome di Epstein. La prevalenza della sindrome di Fechtner non è nota. Queste sindromi sono caratterizzate da macrotrombocitopenia, di solito grave, ma paradossalmente paucisintomatica o addirittura asintomatica. La macrotrombocitopenia è caratterizzata da piastrine giganti, definite da un diametro superiore o uguale a quello del globulo rosso. La sindrome di Fechtner, come la sindrome di Sebastian e l'anomalia di May-Hegglin, è caratterizzata da inclusioni citoplasmatiche nelle cellule della linea granulocitaria, simili a quelle osservate nei pazienti colpiti dalla sindrome di Sebastian. Le inclusioni citoplasmatiche sono piccole, a volte numerose e spesso difficili da individuare con le colorazioni citologiche standard, ma possono essere visualizzate con l'ausilio di tecniche di immunofluorescenza. Inoltre, la sindrome di Fechtner associa, in modo variabile, disturbi renali (glomerulonefrite interstiziale), sordità neurosensoriale (soprattutto alle alte frequenze) e cataratta, che può essere bilaterale. La sintomatologia emorragica è rara e spesso modesta (porpora trombocitopenica: epistassi, emorragie, ecchimosi). La sindrome di Fechtner è trasmessa come carattere autosomico dominante ed è spesso secondaria a mutazioni puntiformi del gene MYH9. Questo gene è localizzato sul cromosoma 22q12-13 e codifica per la catena pesante della miosina non muscolare tipo 2A (MNM2A), che è espressa in alcune cellule ematiche (polimorfonucleati, monociti e piastrine), nella coclea e nei reni. Queste anomalie molecolari causano una anomala dimerizzazione della proteina MNM2A, che diventa instabile e precipita con la MNM2A normale nel citoplasma dei globuli rossi, formando inclusioni citoplasmatiche. Questa anomala dimerizzazione compromette l'organizzazione del citoscheletro nei megacariociti, provocando macrotrombocitopenia. Il coinvolgimento glomerulare e/o del cristallino è tardivo in quanto il difetto di dimerizzazione della MNM2A può essere compensato in situ da un'altra miosina (tipo 2B). La maggior parte dei pazienti non va incontro a emorragie significative e pertanto non è di regola necessario nessun trattamento specifico. Tuttavia, nel caso di interventi chirurgici, possono essere utili le trasfusioni piastriniche. Il trattamento della nefropatia dipende dalla gravità del quadro renale e varia dal semplice controllo medico alla dialisi renale. *Autore: Dott. C. Trichet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Feigenbaum-Bergeron-Richardson

Vedere: Aterosclerosi - sordità - diabete - epilessia - nefropatia

Sindrome di Ferlini-Ragno-Calzolari

Vedere: Idrocefalo - displasia costovertebrale - anomalia di Sprengel

Sindrome di Fiessinger-Leroy-Reiter

Vedere: Artrite reattiva

Sindrome di Figuera

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 10

Sindrome di Filippi

ORPHA3255

MIM: 272440

La sindrome di Filippi è caratterizzata da microcefalia, sindattilia cutanea delle dita delle mani e dei piedi, deficit cognitivo,

ritardo della crescita e facies caratteristica (sella nasale prominente e ampia, ali del naso sottili, micrognazia e impianto alto dei capelli sulla fronte). Finora sono stati descritti meno di 25 casi. Possono essere anche presenti criptorchidismo, polidattilia e anomalie dei denti e dei capelli. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Fine-Lubinsky

ORPHA1272

MIM: 601353

La sindrome di Fine-Lubinsky è caratterizzata da ritardo psicomotorio, brachicefalia con viso piatto, naso piccolo, palatoschisi, cataratta, sordità, scroto ipoplastico e anomalie delle dita. Sono stati descritti meno di 10 pazienti. Sebbene la maggior parte dei casi sia sporadica, la sindrome è stata descritta in 2 fratelli (fratello e sorella) con una modalità di trasmissione apparentemente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Finlay-Markes

ORPHA2036

MIM: 181270

La sindrome di Finlay-Markes è caratterizzata dalla triade: aree di cute nuda priva di capelli sul cuoio capelluto (presenti alla nascita, che si normalizzano durante l'infanzia); orecchie prominenti, ipoplasiche con pinna pressoché assente; amata bilaterale. Sono state anche osservate anomalie del rene e delle vie urinarie e cataratta. Sono stati descritti una trentina di casi. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome di Fisher

Vedere: Sindrome di Miller-Fisher

Sindrome di Fitzsimmons-Guilbert

Vedere: Paraplegia - brachidattilia - epifisi a cono

Sindrome di Fitzsimmons-McLachlan-Gilbert

Vedere: Paraplegia - ritardo mentale - ipercheratosi

Sindrome di Fitzsimmons-Walson-Mellor

Vedere: Paraplegia spastica - nefropatia - sordità

Sindrome di Flynn-Aird

ORPHA2047

MIM: 136300

La sindrome di Flynn-Aird è una malattia neuroectodermica, che coinvolge il sistema nervoso, la cute, lo scheletro e l'apparato ghiandolare. È stata descritta in 10 membri di una famiglia su 5 generazioni. I segni clinici comprendono difetti oculari (cataratta, retinite pigmentosa, miopia), sordità neurosensoriale, atassia, neurite periferica, epilessia, demenza, atrofia cutanea e importanti carie dentali. I pazienti presentano anche deperimento muscolare, rigidità articolare e cisti ossee. La sindrome di Flynn-Aird si trasmette con modalità autosomica dominante. Presenta analogie con le sindromi di Werner, Refsum e Cockayne. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Foix-Alajouanine

ORPHA79093

La sindrome di Foix-Alajouanine, denominata anche mielite ascendente necrotizzante subacuta, è il risultato di una congestione cronica delle vene piali esterne del midollo spinale e della rete interna sottopiale. È caratterizzata da deficit progressivo ascendente in un arco di diversi mesi o anni. La prevalenza è sconosciuta. La sindrome colpisce generalmente gli uomini dopo i 50 anni. I sintomi iniziali sono variabili e comprendono la disestesia degli arti inferiori (simmetrica nella maggior parte dei casi) associata a deficit motorio progressivo ascendente e disturbi urinari causati da paraplegia ascendente. Sintomi dolorosi o laterali iniziali sono possibili ma rari. La lesione consiste in una deviazione arterovenosa durale della vena emissaria midollare. Questa deviazione arterovenosa durale è di origine acquisita ed è alimentata dai rami meningei spinali. Il drenaggio, compiuto dal reflusso nelle vene del midollo, provoca la loro congestione e un'ischemia cronica midollare. Le indagini radiologiche e la risonanza magnetica mettono in evidenza le vene perimidollari dilatate, associate a un aumento del segnale all'interno del midollo e, nelle forme croniche, gradi variabili di atrofia del midollo spinale. L'angiografia midollare cerca di evidenziare l'area della deviazione arterovenosa. In circa due terzi dei casi è possibile effettuare trattamenti endovascolari. Negli altri casi, la separazione, mediante un intervento chirurgico, della vena emissaria dall'area della deviazione permette la guarigione della fistola. Nell'80% dei casi, il miglioramento è immediato e la regressione dei sintomi si produce progressivamente seguendo una cronologia inversa rispetto alla loro comparsa. Nelle forme più evolute, non si ottengono miglioramenti. In alcune forme rare, può insorgere una trombosi secondaria che può aggravare i segni clinici preoperatori. La malattia, se diagnosticata precocemente, può beneficiare di un trattamento efficace. Le forme più gravi sono spesso causate da diagnosi tardive. *Autore: Prof. P. Lasjaunias (luglio 2006)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Sindrome di Foix-Chavany-Marie

ORPHA2048

La sindrome di Foix-Chavany-Marie (FCMS) è una paralisi pseudobulbare o soprabulbare cortico-subcorticale dei nervi inferiori del cranio, caratterizzata da grave disartria e disfagia associata a paralisi centrale facio-faringo-masticatoria e significativa dissociazione dei movimenti automatici-volontari, con conservazione di quelli involontari dei muscoli colpiti. Sono stati descritti meno di 150 casi. L'esordio della FCMS può verificarsi a tutte le età, con paresi bilaterale acuta, che interessa i muscoli facciali, faringei, linguali e masticatori (innervati dai nervi cranici V, VII, IX e XII). Non sono interessate le innervazioni che controllano le attività automatiche, riflesse ed emotive degli stessi muscoli; pertanto in condizioni naturali è possibile sorridere, piangere o sbadigliare. La faccia è atonica e la bocca è semiaperta. I pazienti presentano disturbi del linguaggio e spesso sono muti. La masticazione e la deglutizione sono gravemente compromesse. La fase orale della deglutizione è interessata in maniera grave nella maggior parte dei pazienti, ma il riflesso della deglutizione può essere adeguato, se il bolo passa nella laringe. La lingua è quasi immobile e non presenta fibrillazioni né atrofia muscolare. Il riflesso faringeo è aumentato (a volte evolve in un trisma). Nei bambini, la FCMS si associa di solito a ritardo nelle tappe dello sviluppo motorio ed epilessia. La FCMS è causata da lesioni bilaterali costituzionali o acquisite dello sviluppo degli opercoli anteriori. Nei bambini, la lesione può essere congenita (polimicrogiria opercolare bilaterale) oppure acquisita, secondaria a encefalite, epilessia e disturbi neurodegenerativi. La sindrome di solito è sporadica, anche se sono stati descritti alcuni casi familiari. Negli adulti, la FCMS si associa a insulti vascolari (di solito di natura ischemica), infezioni del sistema nervoso centrale,

tumori, traumi ed epilessia. La diagnosi si basa sulla storia del paziente, sugli esami clinici e sulla risonanza magnetica (che evidenzia le lesioni bilaterali degli opercoli). La diagnosi differenziale si pone con le sindromi caratterizzate da paralisi bulbare (sclerosi laterale amiotrofica, miastenia grave e sindrome di Brown-Vialetto-Van Laere; si vedano questi termini). È stata osservata una sovrapposizione clinica con la sindrome perisilviana bilaterale congenita e con la sindrome di Worster-Drought (si vedano questi termini), che suggerisce un possibile continuum tra queste malattie. La presa in carico dipende dalla gravità dei disturbi dell'alimentazione e del linguaggio e richiede un approccio terapeutico multidisciplinare. L'obiettivo primario è quello di aumentare le possibilità del paziente di riacquisire l'alimentazione orale. Può essere utile modificare la postura e ricorrere precocemente alla gastrostomia endoscopica percutanea e a tecniche alternative di alimentazione. La malattia può avere un decorso persistente o intermittente. Sono state descritte forme reversibili. La prognosi e l'aspettativa di vita sono di solito buone, anche se non è possibile ristabilire la deglutizione volontaria e il linguaggio. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Forney-Robinson-Pascoe

Vedere: Sordità - anomalie della valvola mitrale - anomalie scheletriche

Sindrome di Fowler-Christmas-Chapple

Vedere: Ovaio policistico - disfunzione dello sfintere uretrale

Sindrome di Franceschetti-Klein

Vedere: Sindrome di Treacher-Collins

Sindrome di François

Vedere: Distrofia dermo-condro-corneale

Sindrome di Frank-Ter Haar

ORPHA137834

MIM: 249420

La sindrome di Frank-Ter Haar (originariamente considerata una forma autosomica recessiva della sindrome di Melnick-Needles; si veda questo termine) è caratterizzata da megalocornea, anomalie scheletriche multiple, dismorfismi facciali caratteristici (fontanelle larghe, fronte prominente, ipertelorismo, occhi prominenti, guance paffute, micrognazia) e ritardo dello sviluppo. Sono stati descritti meno di 30 casi. Sono presenti spesso orecchie prominenti, prominenza del coccige e cardiopatie congenite. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Fraser

ORPHA2052

MIM: 219000

La sindrome di Fraser è una rara condizione clinica caratterizzata principalmente da criptoftalmo (assenza delle rime palpebrali con microftalmia grave o anoftalmia), sindattilia, anomalie urogenitali e agenesia o difetti dei dotti lacrimali. Sono state descritte molte altre anomalie come le malformazioni dell'orecchio medio ed esterno, il palato ogivale, la bifidità del naso e della lingua, l'ipertelorismo, la stenosi della laringe, la diastasi della sinfisi pubica, la dislocazione dell'ombelico e dei

capezzoli, il mesentero comune, i reni policistici o l'agenesia renale, la fusione delle grandi labbra e l'ipertrofia del clitoride, l'utero bicorne e le malformazioni delle tube di Falloppio, il criptorchidismo, l'ipoplasia del pene e l'ipospadia. La maggior parte dei pazienti non presenta deficit intellettivo, ma varie disabilità gravi. Sono stati descritti circa 150 pazienti. I due segni cardinali sono il criptoftalmo, presente nel 93% dei casi e la sindattilia, presente nel 54% dei casi. Il 25% dei neonati affetti nasce morto, mentre il 20% muore nel primo anno di vita per i difetti renali e laringei. Quando queste anomalie non sono presenti, le attese di vita sono quasi normali. Circa il 15% dei casi è nato da genitori consanguinei e la trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi ultrasonografica della sindrome di Frasier è possibile alla 18^a settimana di amenorrea in base alla presenza di due dei seguenti segni clinici: microftalmia, sindattilia, polmoni iperecogeni aumentati di volume e oligodramnios. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (marzo 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Frasier

ORPHA347

MIM: 136680

La sindrome di Frasier è caratterizzata dall'associazione tra lo pseudoermafroditismo maschile e una nefropatia glomerulare. Questa sindrome comporta un elevato rischio di gonadoblastoma. La prevalenza non è nota. I pazienti presentano genitali esterni femminili normali, strie gonadiche e cariotipo 46,XY. La nefropatia insorge durante l'infanzia e si associa a proteinuria e a una sindrome nefrosica, che evolve nell'insufficienza renale terminale durante l'adolescenza o nell'età adulta. Sono state identificate mutazioni nel gene WT1 in alcune pazienti. Il gene WT1 contiene 10 esoni e codifica per una proteina zinc-finger che lega il DNA e che riveste un ruolo importante nello sviluppo renale e gonadico. Le mutazioni responsabili della sindrome di Frasier sono localizzate nell'introne 9, un sito di splicing alternativo, e comportano la perdita o l'aploinsufficienza dell'isoforma WT1+KTS, un fattore di trascrizione. Dal punto di vista istologico, le lesioni glomerulari non sono specifiche. Consistono in lievi lesioni che si associano a ialinosi glomerulare focale e segmentale. Nelle donne la diagnosi può essere effettuata in occasione degli esami eseguiti per definire la natura di una amenorrea primitiva o, in alcuni casi, dopo un trapianto renale, se la nefropatia evolve verso l'insufficienza renale. *Autore: Prof. P. Niaudet (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Frasier (gene WT1)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. GILLIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele,

Dr. SAVOLDI Gianfranco

Sindrome di Freeman-Sheldon

ORPHA2053

MIM: 193700

La sindrome di Freeman-Sheldon (FSS), nota anche come sindrome della faccia "da fischiatore", è un difetto congenito raro, caratterizzato da anomalie ossee e contratture articolari associate a distrofia tipica. La FSS fa parte del gruppo nosologico delle artrogriposi distali. Le tre anomalie di base sono microstomia con labbra sporgenti, camptodattilia con deviazione ulnare della mano e piedi equino-vari. Il fenotipo della FSS comprende anche scoliosi, fossetta del mento ad H, pieghe nasolabiali marcate e blefarofimosi. Sono frequenti disfagia, ritardo di crescita e di sviluppo e complicanze respiratorie pericolose per la vita (causate da anomalie strutturali dell'orofaringe e delle vie aeree superiori). Fino al 1990 erano stati pubblicati 65 casi. La malattia colpisce entrambi i sessi. La maggior parte dei casi osservati di FSS è sporadica, in assenza di storia familiare, anche se esistono osservazioni

di un quadro specifico con trasmissione autosomica dominante. Alcuni casi di possibile ereditarietà recessiva sono probabilmente dovuti a mosaicismi germinali. Il gene-malattia è MYH3, che causa anche l'artrogriposi tipo 2B o sindrome di Sheldon-Hall. È perentoria la consulenza genetica degli affetti. La valutazione ecografica (che evidenzia le anomalie delle estremità e della regione orale) può essere utile ai fini di una diagnosi prenatale. A causa della variabilità clinica e della rarità della FSS non esiste un protocollo di follow-up per questi pazienti. La correzione chirurgica della microstomia è importante ai fini estetici e funzionali. Sono spesso necessari interventi chirurgici ortopedici multipli e di ricostruzione. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Freeman-Sheldon (geni TNNI2 e TNNI3)

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA

Pr. BARLATI Sergio, Pr. COLOMBI Marina, Dr. MARCHINA

Eleonora

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Freire-Maia

Vedere: Displasia odonto-tricomelica-ipocondrotica

Sindrome di Frias

Vedere: Ritardo della crescita - brachidattilia - distrofia

Sindrome di Fried

ORPHA85335

MIM: 300630

La sindrome di Fried è una sindrome di ritardo mentale legato all'X (XLMR), caratterizzata da ritardo psicomotorio e mentale, idrocefalo e lievi distrofia facciali. La prevalenza non è nota; la sindrome è stata originariamente descritta in una famiglia numerosa della Scozia. In 7 famiglie sono state identificate mutazioni nel gene AP1S2 (Xp22), che codifica per una subunità del complesso della proteina dell'adattatore associato alla clatrina, implicato nel traffico delle proteine intracellulari e nel riciclo delle vescicole sinaptiche. La presenza di calcificazioni nei gangli della base, individuabili mediante TAC, e i livelli elevati di proteine nel liquido cerebrospinale costituiscono i segni caratteristici della sindrome e, quando presenti nei pazienti con XLMR, indirizzano verso analisi genetiche specifiche. Oltre alla presa in carico dell'idrocefalo e al follow-up relativo allo sviluppo psicomotorio, non è disponibile nessun trattamento specifico. *Autore: Dott. G. Zanni (ottobre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Froster-Huch

Vedere: Ernia diaframmatica - anomalie degli arti

Sindrome di Froster-Iskenius-Watsonson

Vedere: Ipertermia maligna - artrogriposi - torcicollo

Sindrome di Frydman-Cohen-Karmon

Vedere: Blefarofimosi - ptosi - esotropia - sindattilia - bassa statura

Sindrome di Fryns-Aftimos

Vedere: Pachigia - epilessia - ritardo mentale - distrofia

Sindrome di Fryns-Fabry-Remans

Vedere: Fusione vertebrale progressiva, non infettiva, forma sindromica

Sindrome di Fryns-Hofkens-Fabry

Vedere: Displasia mesomelica isolata dell'avambraccio

Sindrome di Fuhrmann

ORPHA2854

MIM: 228930

Questa sindrome è caratterizzata principalmente dall'incurvamento del femore, aplasia o ipoplasia del perone e poli-oligo- e sindattilia. È stata osservata in 11 pazienti. La maggior parte dei casi presenta anche bacino ipoplasico, ipoplasia delle dita e delle unghie. Alcuni presentano dislocazione congenita dell'anca, assenza di diversi metatarsi e ipoplasia e aplasia delle dita dei piedi. Questa sindrome si trasmette presumibilmente come carattere autosomico recessivo. È causata dalla perdita parziale di funzione di WNT7A (gene mappato in 3p25). La sindrome è una variante allelica della focomelia di Schinzel (o sindrome di Al Awadi-Raas-Rothschild), dovuta alla mutazione null dello stesso gene. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Fuhrmann-Rieger-de Sousa

Vedere: Sindrome di Fuhrmann

Sindrome di Fuqua-Berkovitz

ORPHA2061

La sindrome di Fuqua-Berkovitz è caratterizzata dall'associazione tra genitali ambigui, con doti di Müller normosviluppate e testicoli apparentemente normali. Sono stati descritti due casi, entrambi a cariotipo 46,XY. L'esame istologico non ha rilevato nessuna anomalia dei testicoli. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Furlong

ORPHA97295

La sindrome di Furlong è caratterizzata da habitus Marfanoid associato ad anomalie scheletriche, cardiache e cranio-facciali (craniosinostosi, dismorfismi). Finora è stata descritta in due pazienti. A differenza dei soggetti affetti dalla sindrome di Shprintzen-Goldberg (si veda questo termine), questi pazienti non presentano deficit cognitivo e la displasia scheletrica è poco accentuata. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Furukawa-Takagi-Nakao

Vedere: Atrofia muscolare - atassia - retinite pigmentosa - diabete mellito

Sindrome di Gaisbock

ORPHA90041

La sindrome di Gaisbock è caratterizzata da policitemia secondaria. È presente soprattutto nei maschi sedentari a dieta ipercalorica. La prevalenza non è nota. Il quadro clinico comprende lieve obesità, ipertensione e diminuzione del volume plasmatico,

in associazione a un aumento relativo dell'ematokrito, della viscosità sanguigna, del colesterolo sierico, dei trigliceridi e dell'acido urico. La riduzione del volume del plasma sembra essere dovuta all'aumento della pressione diastolica. La prognosi è complicata dalla comparsa di complicazioni cardiovascolari. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Galloway

ORPHA2065

MIM: 251300

La sindrome di Galloway è caratterizzata dall'associazione tra la sindrome nefrosica e le anomalie del sistema nervoso centrale. Sono stati descritti circa 40 casi, successivamente alla prima descrizione nel 1968, relativa a due fratelli con sindrome nefrosica a esordio precoce, microcefalia ed ernia iatale. La sindrome nefrosica viene diagnosticata verso i 3 mesi di vita (con un range che va dalla nascita ai 34 mesi). La biopsia renale può mostrare lesioni glomerulari minime, proliferazione mesangiale, ialinosi segmentale focale o sclerosi mesangiale diffusa. La sintomatologia neurologica comprende microcefalia, ritardo psicomotorio, convulsioni, ipotonia, anomalie delle circonvoluzioni e dei solchi cerebrali, atrofia corticale, idrocefalo da stenosi dell'acquedotto, porencefalia o encefalomalacia. Lo studio istologico dimostra anomalie della migrazione neuronale. Sono stati descritti dismorfismi facciali, orecchie grandi ed ernia iatale, che causa il vomito dopo il primo pasto. Altri sintomi sono l'aracnodattilia con contratture e la sindrome della divisione anteriore dell'occhio. La sindrome di Galloway si trasmette con modalità autosomica recessiva. Il difetto genetico non è noto. La sindrome nefrosica non risponde alle terapie (né a quella steroidea, né ai farmaci immunosoppressivi), e progredisce fino allo stadio terminale. *Autore: Prof. P. Naudet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Galloway-Mowat

Vedere: Sindrome di Galloway

Sindrome di Gardner

ORPHA79665

MIM: 175100

Vedere: Poliposi adenomatosa familiare

Sindrome di Gardner-Morrison-Abbott

ORPHA2068

La sindrome di Gardner-Morrison-Abbott è caratterizzata dall'associazione tra trombocitopenia amegacariocitica congenita, malformazioni multiple e disturbi neurologici. È stata descritta in 3 fratelli. Le malformazioni comprendono facies caratteristica, anomalie oculari, cardiache e dell'apparato genitale interno ed esterno e displasia dell'anca. La trasmissione sembra autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di German

ORPHA2077

MIM: 231080

La sindrome di German è una rarissima associazione tra ipotonia e sequenza da ipocinesia, che si manifesta con artrogirosi e linfedema. Sono stati descritti 5 casi. Tre delle 4 famiglie note con figli affetti erano ebrei ashkenaziti. Un bambino è morto a 2 anni per cor polmonare; una bambina è nata morta. Probabilmente si tratta di una sindrome a trasmissione

autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2005)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
Libera Associazione "SOS Linfedema"

Sindrome di Gershonibaruch-Leibo

Vedere: Aplasia cutanea - miopia

Sindrome di Gerstmann -Straussler-Scheinker

ORPHA356

MIM: 137440

Si tratta di una particolare forma di encefalopatia spongiforme trasmissibile (EST) umana, dovuta a una mutazione o a inserzioni di nucleotidi nel gene che codifica per la proteina prionica (gene PRNP). All'esame neuropatologico è caratterizzata dalla presenza di placche amiloidi particolari (multicentriche). La mutazione del codone 102 è la più frequente, ed è stata osservata in vari Paesi europei e in Giappone. È responsabile della forma atassica di SGSS, il cui quadro esordisce con una sindrome cerebellare, disturbi oculomotori, piramidali e cognitivi. Il decesso sopraggiunge nell'arco di 1-11 anni. Le placche amiloidi sono numerose a livello del cervello. La mutazione del codone 117, descritta in 2 famiglie (tedesca e alsaziana), si manifesta con demenza associata a segni piramidali o pseudobulbari; le placche amiloidi sono mono o multicentriche. Le altre mutazioni sono rare: codone 198 (una famiglia americana), codone 217 (una famiglia svedese), codone 145 (una paziente giapponese) e codone 105 (un caso in Giappone). Le mutazioni dei codoni 198 e 217 sono particolari per la coesistenza di placche multicentriche e di degenerazioni neurofibrillari identiche a quelle della malattia di Alzheimer. La mutazione del codone 145 determina un quadro clinico simile a quello della malattia di Alzheimer. Le placche sono costituite da PrP (proteina prionica) tronca. La familiarità e la trasmissibilità non sono state dimostrate. La mutazione del codone 105 causa paraparesi spastica con demenza tardiva. Le placche prevalgono a livello del lobo frontale. Non è sicuro che si tratti veramente di una forma di EST. Ad oggi non esiste un trattamento che agisca sui meccanismi patologici alla base della malattia. *Autore: Dott. J.P. Brandel (agosto 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'encefalopatia spongiforme subacuta, tipo Gerstmann-Straussler-Scheinker
IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. BOSCO Paolo

Associazioni

AFIFF - Associazione Familiari Insonnia Familiare Fatale - Malattie da Prioni

Sindrome di Ghosal

Vedere: Displasia ematodifisaria di Ghosal

Sindrome di Gilbert

ORPHA357

MIM: 143500

La sindrome di Gilbert è una malattia epatica ereditaria, caratterizzata da ittero con iperbilirubinemia non coniugata, causata dal deficit parziale dell'attività della glucuronosiltransferasi. Non è una malattia rara: il 3-10% della popolazione presenta questa condizione. Il sintomo principale è l'iperbilirubinemia isolata non coniugata. A parte l'ittero, l'esame clinico è normale. Nei bambini e negli adulti affetti, le crisi di ittero possono essere scatenate dal digiuno o dalle infezioni. Durante i periodi di ittero, può essere notato un lieve dolore addominale e la nausea. L'ittero neonatale, nei neonati con

la sindrome di Gilbert, può essere più grave e protratto. La malattia correla con una riduzione (20-30% rispetto al normale) dell'attività enzimatica della glucuronosiltransferasi bilirubinica (UDP-glucuronosiltransferasi 1-1). Nelle popolazioni europee, americane e africane, è stata identificata una mutazione nella regione del promotore del gene UGT1A1 (famiglia 1 delle UDP glucuronosiltransferasi, polipeptide A1; 2q37), mentre la porzione strutturale del gene che codifica per questo enzima è normale. I pazienti con malattia di Gilbert che presentano questa mutazione sono omozigoti per l'allele TA7TAA, mentre il genotipo selvatico è TA6TAA. In queste popolazioni, solo il 40% delle persone è omozigote per l'allele selvatico TA6TAA e il 16% è omozigote per l'allele TA7TAA. La presenza di TA7TAA è necessaria ma non sufficiente per sviluppare l'ittero. È necessario un altro fattore per esprimere l'iperbilirubinemia: l'iperemolisi (l'emivita dei globuli rossi è spesso più breve rispetto alla norma), la diseritropoiesi o la riduzione dell'assorbimento della bilirubina dal fegato. In Asia, l'allele TA7TAA è molto raro e la sindrome di Gilbert nella maggior parte dei casi è dovuta a una mutazione nell'esone 1 del gene UGT1A1. La diagnosi è clinica o può essere posta dopo la scoperta accidentale di iperbilirubinemia attraverso le analisi routinarie. Al di fuori della iperbilirubinemia, tutti gli altri test epatici sono normali. È disponibile la diagnosi molecolare sia per lo studio delle mutazioni del promotore che dell'esone 1. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Dubin-Johnson e la sindrome di Rotor (si vedano questi termini). La malattia è trasmessa come carattere autosomico recessivo e la sua benignità non rende necessaria la consulenza genetica. La malattia non richiede nessun trattamento; la correttezza della diagnosi è tuttavia essenziale per evitare indagini inutili. La prognosi è eccellente e non è richiesta una presa in carico medica. Va comunque posta attenzione quando si somministrano farmaci antimetabolici (come irinotecan), dato che sono metabolizzati da una cascata che coinvolge la glucuronosiltransferasi bilirubinica. *Autore: Prof. Labruno (dicembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Gilbert (gene UGT1A1)

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. CROVELLA Sergio, Dr. PECILE Vanna

Diagnosi molecolare della sindrome di Gilbert (gene UGT1A1)

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome di Gilbert
Azienda Ospedaliera San Paolo, MILANO

Dr. BIONDI Maria Luisa, Pr. MELZI D'ERIL Gian Vico

Diagnosi molecolare della sindrome di Gilbert (gene UGT1A1)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA
Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare della sindrome di Gilbert

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Pr. GALANELLO Renzo

Diagnosi molecolare della sindrome di Gilbert (gene UGT1A1)

Laboratorio Research and Innovation S.p.A., PADOVA
Dr. LEON Alberta

Diagnosi molecolare della sindrome di Gilbert (gene UGT1A1)

CEINGE - Centro di Ricerca per l'Ingegneria Genetica, NAPOLI
Pr. IOLASCON Achille

Diagnosi molecolare della sindrome di Gilbert (gene UGT1A1)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare della sindrome di Gilbert

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome di Gilbert

(gene UGT1A1)

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi molecolare della sindrome di Gilbert

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. BOSCO Paolo

Diagnosi molecolare della sindrome di Gilbert

(gene UGT1A1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi molecolare della sindrome di Gilbert

(gene UGT1A1)

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della

Misericordia, PERUGIA

Dr. ANGIUS Antonella, Pr. FURBETTA Mario

Sindrome di Gillespie

Vedere: Aniridia - atassia cerebellare - ritardo mentale

Sindrome di Gitelman

ORPHA358

MIM: 263800

La sindrome di Gitelman (GS), nota anche come ipokaliemia-ipomagnesemia familiare, è caratterizzata da alcalosi metabolica ipokaliemica in associazione a significativa ipomagnesemia e diminuzione della secrezione urinaria di calcio. La prevalenza è stimata in circa 1/40.000 e, di conseguenza, la prevalenza degli eterozigoti è di circa 1% nelle popolazioni caucasiche, rendendola una delle malattie tubulari renali ereditarie più frequenti. Nella maggior parte dei casi, i sintomi non compaiono prima dell'età di 6 anni e la malattia viene di solito diagnosticata durante l'adolescenza o l'età adulta. Nei pazienti affetti da GS sono stati osservati spesso periodi transitori di debolezza muscolare e tetania, in associazione a volte con dolori addominali, vomito e febbre. Si presenta frequentemente una parestesia, specialmente del viso. Alcuni pazienti sono completamente asintomatici a eccezione per la comparsa in età adulta di una condrocalcinosi che causa rigonfiamento, calore locale e fragilità degli arti interessati. La pressione sanguigna è più bassa di quella della popolazione generale. Sporadicamente è stato riportato l'arresto cardiaco. In generale, la crescita è normale ma può essere ritardata nei pazienti affetti da GS con ipokaliemia e ipomagnesemia. La GS è trasmessa come carattere autosomico recessivo. Nella maggior parte dei pazienti affetti da GS sono state riscontrate le mutazioni del gene SLC12A3 (solute carrier family 12, member 3), che codifica per il cotrasportatore Na-Cl (NCC) tiazide-sensibile. Al momento, sono state identificate più di 140 differenti mutazioni di NCC all'interno dell'intera proteina. In un piccolo gruppo di pazienti affetti da GS, sono state identificate le mutazioni del gene CLCNKB che codifica per il canale del cloro Cl⁻-K⁺. La diagnosi si basa sui sintomi clinici e sulle anomalie biochimiche (ipokaliemia, alcalosi metabolica, ipomagnesemia e ipocalciuria). La sindrome di Bartter (si veda questo termine; in particolare, tipo 3) è la principale malattia genetica da considerare nella diagnosi differenziale della GS. È importante la consulenza genetica. La diagnosi prenatale della GS è tecnicamente possibile ma non consigliata data la buona prognosi nella maggior parte dei pazienti. Molti dei pazienti asintomatici affetti da GS non ricevono trattamenti e si sottopongono a un monitoraggio ambulatoriale, una volta all'anno, generalmente di tipo nefrologico. È raccomandata la somministrazione di magnesio per tutta la vita del paziente (ossido di magnesio e solfato di magnesio). Deve essere prevista la stimolazione cardiaca per monitorare

i fattori di rischio per le aritmie cardiache. Tutti i pazienti affetti da GS dovrebbero seguire una dieta ricca di sodio e potassio. In generale, la prognosi a lungo termine della GS è eccellente. Autori: Dott. N.V.A.M. Knoers e Dott. E.N. Levchenko (luglio 2008)*. Tratto da Gitelman syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:22.

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome di Gitelman**

(gene SLC12A3)

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Dr. GHIRINGHELLI BORSA Nicolò, Dr. SYREN Marie-Louise,

Dr. TEDESCHI Silvana

Sindrome digito-reno-cerebrale

ORPHA1674

MIM: 222760

Sono stati descritti meno di 10 casi di sindrome digito-reno-cerebrale, caratterizzata da assenza delle unghie e delle falangi distali delle dita dei piedi e delle mani, anomalie renali (displasia cistica o duplicazione) e anomalie cerebrali (ventricolomegalia o convulsioni). Una famiglia presentava 3 soggetti affetti, due dei quali sono deceduti nella prima infanzia. L'esistenza di questa entità sindromica è oggetto di dibattito, dato che i segni clinici sono sovrapponibili a quelli della sindrome DOOR. Nel caso in cui questa sindrome venga confermata come un'entità nosologicamente distinta, dovrà essere sottolineata l'espressione variabile delle caratteristiche renali e cerebrali; è possibile che la sindrome sia dovuta a una mutazione autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Glass-Chapman-Hockley

Vedere: Craniosinostosi - brachidattilia

Sindrome di Gloomy

Vedere: Sindrome 3M

Sindrome di Golabi-Rosen

Vedere: Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel

Sindrome di Goldberg

Vedere: Galattosialidosi

Sindrome di Goldberg-Maxwell

Vedere: Sindrome da insensibilità agli androgeni

Sindrome di Goldenhar

ORPHA374

MIM: 164210

La sindrome di Goldenhar, nota anche come displasia oculo-auricolare-vertebrale (OAV), è una patologia rara, caratterizzata dalla triade (generalmente monolaterale) di microsomia cranio-facciale, cisti oculari dermoidi e anomalie della colonna vertebrale. Questa condizione è stata descritta per la prima volta nel 1952 da Goldenhar, come combinazione tra tumori dermoidi epibulbari, appendici preauricolari e malformazioni delle orecchie. La presenza di anomalie auricolari è considerata necessaria per la diagnosi. L'incidenza della OAV è approssimativamente di 1/5.000 e 1/26.000 nati vivi; è documentata una maggiore frequenza nei maschi. La maggior parte dei casi di OAV è sporadica; nell'1-2% dei casi si osserva una trasmissione autosomica dominante; sono state descritte alcune famiglie

con possibile trasmissione autosomica recessiva. L'etiologia è ancora sconosciuta. Al momento, l'ipotesi più probabile è quella di un difetto nella formazione del mesoderma o di un difetto nell'interazione tra la cresta neurale e il mesoderma. È stato ipotizzato il coinvolgimento di diversi fattori nello sviluppo della sindrome: assunzione di alcune sostanze attive (cocaina, talidomide, acido retinico, tamoxifene), fattori ambientali (insetticidi, erbicidi) e diabete materno. Le anomalie oculari sono presenti in circa il 50% dei casi; quelle più comuni sono il dermoide e il lipodermoide epibulbare. Generalmente, i lipodermoidi si localizzano nell'area epibulbare infero-temporale. Possono sfuggire alla tomografia computerizzata (TAC) o alla risonanza magnetica (RMN), in quanto sono molto simili al grasso orbitale. Difetti auricolari si riscontrano nel 65% dei casi e comprendono le appendici preauricolari, la microtia, l'anotia e l'ipoacusia trasmittiva. Le anomalie vertebrali comprendono l'agenesia vertebrale, le emivertebre, la fusione delle costole, la cifosi e la scoliosi. Altre caratteristiche sono le anomalie del sistema cardiovascolare, genitourinario e polmonare. Il distress cardiorespiratorio nei primi mesi di vita è una complicanza comune e pericolosa per la vita del paziente. La sindrome può anche associarsi a ipoplasia delle ossa zigomatiche, della mandibola, della mascella, della muscolatura facciale, anomalie della lingua, labiopalatoschisi e anomalie del sistema nervoso centrale. Il trattamento chirurgico dovrebbe essere proposto per correggere l'emimandibola lesionata, per ricostruire l'orecchio esterno e per aumentare il volume delle guance. È importante la valutazione ortodontica. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Associazioni

Gruppo Italiano Sindrome di Goldenhar
AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome di Gollop

Vedere: Disostosi fronto-facio-nasale

Sindrome di Goltz

Vedere: Ipoplasia focale del derma

Sindrome di Goodman

ORPHA65798

MIM: 201020

La sindrome di Goodman è una malattia genetica estremamente rara caratterizzata da gravi malformazioni della testa e del viso (essenzialmente acrocefalia), anomalie delle mani e dei piedi (polidattilia, sindattilia, clinodattilia, deviazione ulnare) e cardiopatie congenite. È trasmessa con modalità autosomica recessiva. Secondo alcuni ricercatori la sindrome di Goodman è una variante della sindrome di Carpenter (acrocefaloposindattilia tipo 2). *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Gordon

ORPHA376

MIM: 114300

La sindrome di Gordon è una rarissima malattia genetica, caratterizzata dall'associazione tra camptodattilia (fissazione permanente di diverse dita in posizione flessa), piede equino o piede talo (incurvamento anomalo verso l'interno del piede) e, nel 25% dei pazienti, palatoschisi. L'intelligenza è normale, ma in alcuni casi, possono essere presenti altre anomalie, come la scoliosi, il criptorchidismo o altro. La gamma e la gravità dei sintomi variano da caso a caso. La sindrome di Gordon è forse trasmessa con modalità autosomica dominante o legata all'X, a penetranza incompleta (più ridotta nelle femmine rispetto ai maschi) ed espressività variabile. L'etiologia non è nota. *Autore: Dott. A. Delahaye (gennaio 2004)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Goodpasture

ORPHA375

MIM: 233450

La sindrome di Goodpasture è una malattia estremamente rara, caratterizzata dall'associazione tra emorragia polmonare, glomerulonefrite extracapillare e anticorpi diretti contro la membrana basale del glomerulo. L'incidenza annuale stimata in Europa è di circa 0,5-1 caso ogni milione di abitanti. L'incidenza è più elevata in primavera e all'inizio dell'estate. La malattia è molto più frequente nelle popolazioni caucasiche ed è lievemente più frequente nei maschi, rispetto alle femmine. La malattia è causata dagli autoanticorpi diretti contro il dominio NC1 della catena alfa 3 del collagene tipo IV. La limitata presenza di questa molecola nell'organismo spiega l'interessamento confinato a specifici organi bersaglio, come il polmone e il rene. È probabile che anche le cellule T autoreattive abbiano un ruolo nella patogenesi della malattia. La terapia si avvale di corticosteroidi, ciclofosfamide e plasmaferesi. Questo trattamento consente di ottenere una sopravvivenza del 75% ad un anno. In caso di danno renale grave e di emorragia polmonare può essere necessaria la dialisi e/o la ventilazione assistita. È molto importante evitare un sovraccarico di liquidi e trattare rapidamente le infezioni. La sopravvivenza renale a un anno è superiore al 90% per i pazienti trattati precocemente, mentre è inferiore al 10% per quelli sottoposti a dialisi sin dall'inizio del trattamento. *Autore: Dott. J. Rossert (settembre 2005)*.

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale

Sindrome di Gorlin

ORPHA377

MIM: 109400

La sindrome di Gorlin, anche nota come sindrome del carcinoma nevico delle cellule basali (NBCCS), è una malattia ereditaria caratterizzata da un'ampia gamma di anomalie dello sviluppo e dalla predisposizione alle neoplasie. La prevalenza stimata varia da 1/57.000 a 1/256.000 casi, con un rapporto maschi/femmine di 1:1. I principali sintomi clinici sono i carcinomi basocellulari multipli, le cheratocisti odontogene della mascella, l'ipercheratosi del palmo delle mani e della pianta dei piedi, le anomalie scheletriche, le calcificazioni ectopiche endocraniche e i distorismi facciali (macrocefalia, schisi labiopalatina e difetti oculari). Il deficit intellettivo può essere presente nel 5% dei casi. I carcinomi basocellulari multipli (che variano clinicamente dalle papule di colore carne alle placche ulcerose, con diametro di 1-10 mm) si localizzano spesso sul viso, sulla schiena e sul torace. Il loro numero può arrivare fino a comprendere varie migliaia. Le cisti mascellari sono presenti nel 90% dei casi e le anomalie scheletriche (le alterazioni delle costole, delle vertebre e del cranio) sono comuni. Possono essere presenti anche anomalie della vista, dell'apparato urogenitale e cardiovascolari. Quasi il 5-10% dei soggetti sviluppa un medulloblastoma, che costituisce una possibile causa di morte precoce. La NBCCS è causata dalle mutazioni del gene PTCH1 e si trasmette con modalità autosomica dominante a penetranza completa ed espressività variabile. La diagnosi clinica si basa su criteri specifici e viene confermata dal test genetico. È indicata la consulenza genetica. La diagnosi prenatale si basa sulle ecografie e sull'analisi del DNA fetale (ottenuto dagli amniociti e dai villi coriali). La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Bazex, con il tricopeptelioma multiplo familiare e con la sindrome di Muir-Torre (si vedano questi termini). La presa in carico richiede un approccio multidisciplinare. Le cheratocisti devono essere asportate chirurgicamente, mentre è possibile intervenire chirurgicamente sui carcinomi basocellulari quando il numero delle lesioni è limitato. Altri interventi possibili

comprendono l'asportazione mediante laser, la terapia fotodinamica e la chemioterapia topica. Si deve evitare la radioterapia. Gli analoghi della vitamina A possono prevenire lo sviluppo di nuovi carcinomi multipli. Le attese di vita sono sostanzialmente normali, ma le complicazioni della malattia possono aumentare la morbilità. Il follow-up deve essere gestito da un team multidisciplinare (dermatologi, neurologi, odontoiatri). L'esposizione al sole è fortemente sconsigliata. *Autore: Prof. L. Lo Muzio (novembre 2008)*. Tratto da Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:32.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Gorlin (gene PTCH1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sindrome di Gorlin (gene PTCH1)

Azienda Ospedaliera "S. Martino", GENOVA
Pr. BIANCHI-SCARRÀ Giovanna

Diagnosi molecolare della sindrome di Gorlin (gene PTCH1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

Fedra ONLUS
GIASGO - Gruppo Italiano Affetti dalla Sindrome di Gorlin - ONLUS

Sindrome di Gorlin-Chaudhry-Moss

ORPHA2095

MIM: 233500

La sindrome Gorlin-Chaudhry-Moss è caratterizzata da ipoplasia della regione mediana del viso, ipoacusia trasmissiva, ipertricosi, capelli grossi, brevità dei metacarpi e delle falangi distali, bassa statura con struttura del corpo tarchiata e anomalie oculari multiple. È stata descritta in 4 pazienti femmine, due delle quali erano sorelle. Si trasmette come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome di Gougerot-Sjögren

ORPHA378

MIM: 270150

La sindrome di Gougerot-Sjögren (SS) è una malattia cronica autoimmune. È caratterizzata dalla disfunzione e dalla distruzione delle ghiandole esocrine, associate a infiltrati linfocitari e iperattività immunitaria. Le ghiandole salivari e lacrimali sono le più colpite; questo comporta secchezza del cavo orale e degli occhi. La malattia può insorgere in forma isolata ("SS primitiva") o in associazione a un'altra malattia autoimmune ("SS secondaria"). La prevalenza della SS primitiva nella popolazione generale è stata stimata in 1-3%. Sebbene possano essere colpiti i soggetti di tutte le età ed entrambi i sessi, la malattia interessa in particolare le donne (rapporto femmine/maschi 9:1) nella quarta o quinta decade di vita. Nella maggior parte dei pazienti, la SS ha un decorso silente o lentamente progressivo, con un interessamento confinato alle ghiandole esocrine. Sono stati descritti anche lievi disturbi reumatici. Al momento dell'esordio o durante il decorso della malattia, quasi un terzo dei pazienti affetti da SS primitiva sviluppa un quadro clinico generalizzato, che di solito non evolve fino all'insufficienza dell'organo colpito. Tuttavia, dovrebbe essere programmato un accurato controllo periodico nei pazienti che mostrano segni predittivi di prognosi infausta, come la porpora, i bassi livelli della frazione C4 del complemento o la presenza di crioglobuline monoclonali

o miste. Il rischio di sviluppare un linfoma e la mortalità sono più alti in questi pazienti. Attualmente, la presa in carico dei pazienti è soprattutto finalizzata a fornire sollievo sintomatico, a ridurre il danno alle mucose indotto dalla secchezza e a riconoscere e trattare precocemente le complicanze. *Autore: Dott. M.N. Manoussakis (luglio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi immunologica della sindrome di Gougerot-Sjögren

Policlinico Umberto I, ROMA
Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale
ANIMA-SS - Associazione Italiana Malati della Sindrome di Sjögren

Sindrome di Graham-Boyle-Troxell

Vedere: Amartomatosi cistica polmone-rene

Sindrome di Grand-Kaine-Fulling

Vedere: Vasculopatia cerebroretinica

Sindrome di Grange

ORPHA79094

MIM: 602531

La sindrome di Grange è caratterizzata da stenosi/occlusione di diverse arterie (compresi i vasi renali, cerebrali e addominali), ipertensione, brachisindattilia, sindattilia, progressiva fragilità ossea e difficoltà di apprendimento o deficit mentale ai limiti della norma. Questa sindrome è stata osservata in 6 pazienti in 3 famiglie. In alcuni casi sono state osservate anche cardiopatie congenite. La trasmissione non è stata definita con certezza. È stata proposta una eredità autosomica recessiva o autosomica dominante con difetto di penetranza e mosaicismo germinale. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Greig

ORPHA380

MIM: 175700

La sindrome di Greig (cefalopolisindattilia di Greig, GCPS) è una sindrome pleiotropica associata ad anomalie congenite multiple. È rara, anche se è difficile stabilire con precisione la sua incidenza, dato che l'accertamento è variabile (1-9/1.000.000). I segni primari comprendono l'ipertelorismo, la macrocefalia con fronte bombata e la polisindattilia. La polidattilia è molto spesso preassiale nei piedi e postassiale sulle mani, con sindattilia cutanea variabile. Le alterazioni degli arti variano in modo significativo. Altri segni meno frequenti comprendono le anomalie del sistema nervoso centrale (SNC), le ernie e il deficit cognitivo. La GCPS è dovuta alla perdita di funzione del gene che codifica per il fattore di trascrizione GLI3, ed è ereditata come carattere autosomico dominante. La malattia è allelica alla sindrome di Pallister-Hall e a una forma della sindrome acrocallosa. La diagnosi clinica è impegnativa, dato che i segni della GCPS sono relativamente aspecifici e non sono stati delineati criteri clinici specifici e sensibili. La diagnosi presuntiva della GCPS può essere postulata se il paziente presenta la triade classica: polidattilia preassiale e sindattilia cutanea in almeno un arto; ipertelorismo; macrocefalia. I pazienti che presentano un fenotipo coerente con GCPS (ma che non mostrano necessariamente tutti e tre i segni evocatori) e che presentano una mutazione di GLI3 possono essere inquadrati definitivamente nella GCPS. Possono comunque avere una diagnosi definitiva anche i soggetti con un fenotipo

coerente con GPCS che hanno un familiare con una diagnosi definitiva della malattia e presentano una trasmissione autosomica dominante. La diagnosi molecolare prenatale è tecnicamente possibile. Le diagnosi differenziali si pongono con la polidattilia preassiale tipo 4, la sindrome da geni contigui da GPCS, la sindrome acrocallosa, la sindrome di Gorlin, la sindrome di Carpenter e la sindrome di Teebi (si vedano questi termini). Il trattamento della malattia è sintomatico e si associa a interventi chirurgici ortopedici per correggere le malformazioni gravi degli arti. La prognosi è generalmente molto buona anche se può essere presente ritardo dello sviluppo o deficit cognitivo. I pazienti con ampie delezioni coinvolgenti il gene *GLI3* possono avere una prognosi poco buona. *Autore: Dott. L.G. Biesecker (aprile 2008)*. Tratto da The Greig cephalopolysyndactyly syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:10.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Greig

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi molecolare e di citogenetica molecolare della sindrome di Greig (gene *GLI3*)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Greig

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Grisart-Destrée

ORPHA139474

MIM: 162200

Questa sindrome è caratterizzata da deficit cognitivo, calvizie a esordio precoce, ipoplasia dello smalto dei denti e dismorfismi facciali minori (ciglia e sopracciglia rade, viso allungato, ipoplasia della regione mascellare, deviazione del naso con punta bifida, narici svasate e labbro superiore sottile). È stata descritta in 7 membri della stessa famiglia. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Griscelli

ORPHA381

MIM: 214450

La sindrome di Griscelli, una rara malattia autosomica recessiva, è caratterizzata da ipopigmentazione della cute e dei capelli, dalla presenza di ampi aggregati di pigmento nei fusti dei capelli e dall'accumulo di melanosomi maturi nei melanociti. È causata da mutazioni nel gene che codifica per la miosina-5a (MYO-VA), oppure in quello che codifica per RAB27A. I pazienti con mutazioni in RAB27A associano all'albinismo parziale un difetto dei linfociti citotossici e una sindrome da attivazione incontrollata dei macrofagi e dei linfociti T, nota anche come sindrome emofagocitica, che caratterizza la fase di accelerazione della malattia. Al contrario, i pazienti con difetti della miosina-5a associano all'ipopigmentazione un deterioramento neurologico primitivo, precoce e grave, senza anomalie immunologiche. I geni RAB27A e MYO-VA mappano sulla stessa regione cromosomica in 15q21, e codificano per effettori chiave del trasporto vescicolare intracellulare. RAB27A regola specificamente l'esocitosi dei granuli citotossici. Il difetto citotossico conseguente alle mutazioni di RAB27A è responsabile dello scatenamento della fase accelerata, spesso fatale, che può essere trattata solo con il trapianto di midollo osseo. *Autore: Dott. G. de Saint Basile (maggio 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Groll-Hirschowitz

Vedere: Sordità - diverticolosi - neuropatia

Sindrome di Guibaud-Vaincel

Vedere: Osteopetrosi con acidosi tubulare renale

Sindrome di Guillain-Barré

ORPHA2103

MIM: 139393

La sindrome di Guillain-Barré (SGB) definisce un gruppo di neuropatie postinfettive rare, che di solito si manifestano in soggetti in buona salute. La SGB è eterogenea dal punto di vista clinico e comprende la poliradicoloneuropatia demielinizante infiammatoria acuta (AIDP), la neuropatia assonale motoria acuta (AMAN), la neuropatia assonale sensitivo-motoria acuta (AMSAN), la sindrome di Miller-Fisher (SMF; si vedano questi termini) e altre varianti regionali. L'incidenza annuale complessiva della SGB varia tra 1/91.000 e 1/55.000. In Europa e Nord America, l'AIDP è la forma più frequente della SGB (circa il 90% dei casi) e, per questo motivo, il termine SGB, di solito, è sinonimo di AIDP nei Paesi occidentali. Le forme assonali rappresentano solo il 3-5% dei casi nei Paesi occidentali, ma sono più frequenti (30-50% dei pazienti) in Asia e nell'America latina. Nella maggior parte dei casi, la comparsa di debolezza agli arti a seguito di una infezione da *Campylobacter jejuni* (il segno più frequentemente identificato all'esordio) è preceduta da una malattia infettiva. Inoltre, è stato osservato che la SGB si manifesta dopo vaccinazione o interventi chirurgici. Il trattamento consiste nella somministrazione di immunoglobuline (IVIg) per via endovenosa o plasmaferesi. Sono importanti la fisioterapia e la riabilitazione. La prognosi varia a seconda delle forme della SGB: alcuni pazienti si ristabiliscono completamente, altri non sono in grado di camminare 6 mesi dopo l'esordio della malattia, altri ancora non sopravvivono. *Autore: Dott. P. Van Doorn (dicembre 2009)*.

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale
GBSFI - Fondazione Internazionale Sindrome di Guillain-Barré

Sindrome di Guillain-Barré, forma poliradicoloneuropatica acuta infiammatoria

Vedere: Poliradicoloneuropatia acuta infiammatoria demielinizante

Sindrome di Guillain-Barré, variante cranica

Vedere: Sindrome di Miller-Fisher

Sindrome di Guizar-Vasquez-Luengas

Vedere: Dermoide corneale legato all'X

Sindrome di Guizar-Vasquez-Sanchez-Manzano

ORPHA2104

Questa sindrome è caratterizzata da lassità articolare, pectus carenatum e dismorfismi facciali (fronte lievemente prominente, naso a becco con sella nasale infossata, ipoplasia mascellare, guance paffute, filtro piatto e labbra superiori arcuate). È stata descritta in 2 fratri. La trasmissione non è nota. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Gurrieri-Sammito-Bellussi

Vedere: Displasia scheletrica - epilessia - bassa statura

Sindrome di Gusher

ORPHA383

MIM: 304400

La sindrome di Gusher è una sordità isolata progressiva, mista o percettiva, che si accompagna ad una malformazione della rocca petrosa e fistola perilinfatica. Si trasmette con modalità recessiva legata all'X (solo maschi affetti). Il gene malattia è localizzato sul cromosoma Xq21.1 e codifica per il fattore di trascrizione POU3F4. Sono state identificate nei pazienti mutazioni intrageniche e delezioni del gene. La presa in carico del paziente è multidisciplinare. La correzione chirurgica viene effettuata solo quando la sordità si aggrava improvvisamente e non risponde al trattamento farmacologico. *Autore: Dott. S. Marlin (gennaio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sordità conduttiva con fissazione della staffa, DFN3 (gene POU3F4)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Sindrome di Haddad

ORPHA99803

MIM: 209880

Vedere: Sindrome di Ondine

Sindrome di Haim-Munk

ORPHA2342

MIM: 245010

La sindrome di Haim-Munk (HMS) è caratterizzata da ipercheratosi palmoplantare, parodontite grave ad esordio precoce, onicogriposi, piede piatto, aracnodattilia e acrosteolisi. La HMS è una malattia rara, dato che sono stati descritti meno di 100 casi. La maggior parte di essi discende da poche famiglie consanguinee che provengono da un isolato religioso di Cochin in India. È stato descritto anche un paziente brasiliano non correlato. La HMS presenta estesi sintomi cutanei. Oltre alla marcata cheratosi palmoplantare, i pazienti mostrano chiazze squamose ed eritematose, circoscritte a livello dei gomiti, delle ginocchia, degli avambracci, delle gambe e del dorso delle mani. La parodontite grave, progressiva, a esordio precoce, interessa sia i denti decidui che quelli permanenti, si estrinseca con infiammazione gengivale e distruzione delle ossa alveolari e costituisce un segno caratteristico della malattia. L'onicogriposi, l'aracnodattilia, l'acrosteolisi e il piede piatto sono comuni e consentono di distinguere la HMS dalle altre forme di ipercheratosi palmoplantare. È presente una caratteristica deformità delle dita, che sono affusolate, con falangi distali appuntite e incurvate volarmente in atteggiamento ad artiglio. In alcuni casi isolati è stata osservata un'artrite destrutturante delle articolazioni del polso e della spalla. I pazienti con la HMS presentano un aumento della suscettibilità alle infezioni. La HMS è causata da mutazioni germinali nel gene della proteasi lisosomiale della catepsina C (CTSC) che è localizzato sul cromosoma 11q14.1-q14.3. Viene trasmessa come carattere autosomico recessivo. Le mutazioni nello stesso gene causano anche la sindrome di Papillon-Lefèvre (PLS), una malattia clinicamente correlata, e la parodontite prepuberale (si vedano questi termini). La diagnosi è clinica, ma può essere confermata dalla individuazione della mutazione patogenetica. La diagnosi differenziale si pone con la malattia allelica, la PLS, le patologie con ipercheratosi palmoplantare e con la parodontite prepuberale. Il trattamento dei sintomi cutanei beneficia di emollienti topici, farmaci cheratolitici (compreso l'acido salicilico e l'urea) e i retinoidi per via orale (acitretina, etretinato e isotretinoina). La parodontite nella HMS di solito non risponde alle tradizionali terapie parodontali. I pazienti possono trarre benefici dall'estrazione

dei denti decidui associata ad antibiotici orali e alla pulizia dei denti da parte di uno specialista. È stato osservato che la sinovectomia allevia l'infiammazione associata all'artrite deostruente, ma può esitare in una riduzione della mobilità articolare. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Hajdu-Cheney

Vedere: Acrosteolisi, tipo autosomico dominante

Sindrome di Halal

Vedere: Sindrome microcefalia - palatoschisi, autosomica dominante

Sindrome di Halal-Setton-Wang

Vedere: Displasia ectodermica idrotica, tipo Halal

Sindrome di Hal-Berg-Rudolph

Vedere: Pseudoprogeria

Sindrome di Hallermann-Streiff-François

ORPHA2108

MIM: 234100

La sindrome di Hallermann-Streiff-François (HSF) è caratterizzata da dismorfismi tipici, come il naso a becco, l'ipoplasia mandibolare, la bassa statura proporzionata (2/3), l'ipotricosi (80%), la microftalmia (80%), la cataratta congenita (80-90%), l'ipodonzia (80%), l'ipotricosi (80%), l'atrofia cutanea sul viso (70%) e l'ipoplasia delle clavicole e delle costole. Circa il 15% dei casi è affetto da ritardo mentale. Possono essere presenti denti neonatali. Fino ad oggi sono stati descritti meno di 100 casi, la maggior parte dei quali è sporadica. Le basi genetiche non sono ancora note. L'ostruzione delle vie aeree superiori può essere secondaria a narici piccole e/o a glossoptosi (caduta della lingua all'indietro), secondaria a micrognazia, che a sua volta può causare cor polmonare. Il russare e/o l'ipersonnia diurna sono segni indicativi della necessità di effettuare uno studio del sonno. La tracheomalacia è una possibile complicanza che può esitare in una insufficienza respiratoria cronica, con conseguente insufficienza cardiaca biventricolare e morte precoce. Sono note forme di HSF gravi e letali, con ossa lunghe sottili e difetti di ossificazione del cranio, ma non è chiaro se si tratti della stessa malattia, in quanto queste forme letali (note come osteocraniostenosi) si trasmettono con modalità autosomica recessiva. La diagnosi differenziale si pone con altre sindromi progeroidi (progeria di Hutchinson-Gilford, sindrome di Werner e displasia acromandibolare) e con la displasia oculo-dento-digitale. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Associazioni

Fedra ONLUS

AIM Rare - Associazione Italiana contro le Miopatie Rare

Sindrome di Hamman-Rich

Vedere: Polmonite acuta interstiziale

Sindrome di Hanhart

Vedere: Ipoglossia - ipodattilia

Sindrome di Hanot

Vedere: Cirrosi biliare primitiva

Sindrome di Harrod

ORPHA2115

MIM: 601095

La sindrome di Harrod è caratterizzata dall'associazione tra ritardo mentale, dismorfismi facciali (palato alto ogivale, mento appuntito, bocca piccola, ipotelorismo, naso lungo, orecchie grandi e prominenti), aracnodattilia, ipogenitalismo (criptorchidismo e ipospadia) e ritardo della crescita. Sono stati descritti 3 maschi (compresi 2 fratelli). L'eziologia non è nota e la trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Hartnup

ORPHA2116

MIM: 234500

La sindrome di Hartnup è una rara malattia metabolica, che fa parte delle aminoacidurie neutre, ed è caratterizzata da un'anomalia del trasporto gastrointestinale e renale degli aminoacidi neutri (triptofano, alanina, asparagina, glutamina, istidina, isoleucina, leucina, fenilalanina, serina, treonina, tirosina e valina). La prevalenza è stimata in circa 1/24.000. I sintomi clinici si manifestano di solito durante l'infanzia (3-9 anni di età), ma, a volte, anche più precocemente, nei primi 10 giorni dopo la nascita oppure più tardivamente all'inizio della vita adulta. Molti pazienti sono asintomatici. I pazienti sintomatici di solito presentano fotosensibilità cutanea (eruzioni cutanee simil-pellagra), sintomi neurologici (atassia cerebellare, spasticità, ritardo dello sviluppo motorio, tremore, cefalee e ipotonia), sintomi psichiatrici (ansia, instabilità emozionale, delusioni e allucinazioni) e aminoaciduria. Possono essere presenti sintomi oculari (diplopia, nistagmo, fotofobia e strabismo). In alcuni pazienti sono stati descritti deficit cognitivo e bassa statura. La malattia si aggrava frequentemente in primavera o durante i primi giorni d'estate dopo l'esposizione al sole. I sintomi possono essere provocati da febbre, farmaci e stress fisici o emotivi. Possono progredire per diversi giorni e al massimo entro 1-4 settimane si verifica remissione spontanea. La sindrome di Hartnup è una malattia autosomica recessiva causata da mutazioni del gene SLC6A19 (5p15.33). SLC6A19 codifica per un trasportatore dell'aminoacido neutro cloruro-indipendente e sodio-indipendente, che è presente soprattutto nei reni e nell'intestino. Il trattamento comprende la supplementazione di nicotinamide (da 40 a 200 mg al giorno). L'iperaminoaciduria neutra (rilevata dalla cromatografia delle urine) è il metodo diagnostico più importante. La diagnosi differenziale si pone in primo luogo con la pellagra, ma si devono escludere anche la sindrome del pannolino blu ("blue diaper"), l'atassia-telangectasia, l'idroa vaccinoforme, la pitiriasi alba e lo xeroderma pigmentoso (si vedano questi termini). I pazienti devono essere trattati con una dieta ricca in proteine, munirsi di protezioni solari ed evitare farmaci fotosensibili. In alcuni pazienti è preferibile la dieta ricca in triptofano. I pazienti con un grave coinvolgimento del sistema nervoso centrale necessitano di un trattamento neurologico e psichiatrico. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della sindrome di Hartnup

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica della sindrome di Hartnup

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO

Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica della malattia di Hartnup (dosaggio aminoacidi plasmatici e urinari)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome di Haseplagh-Fryns-Muelenaere

Vedere: Pterigio - ritardo mentale - dismorfismi facciali

Sindrome di Hay-Wells

Vedere: Anchiloblefaron - anomalie ectodermiche - labiopalatoschisi

Sindrome di Heide

Vedere: Osteoporosi - macrocefalia - cecità - iperlassità

Sindrome di Hennekam

ORPHA2136

MIM: 235510

La sindrome di Hennekam è caratterizzata dall'associazione tra linfedema, linfangectasia intestinale, deficit cognitivo e dismorfismi facciali. La prevalenza non è nota, ma sono stati descritti meno di 50 casi. La sindrome è presente in tutti i gruppi etnici. Il linfedema di solito è presente alla nascita o compare durante la prima infanzia. Si aggrava in genere dopo pochi anni, interessando soprattutto il viso, gli arti inferiori e i genitali; spesso è causa di complicanze come l'erisipela. La linfangectasia intestinale può comportare enteropatia proteino-disperdente, lieve ritardo della crescita, edema periferico e ascite. Il deficit cognitivo è molto variabile, anche all'interno della stessa famiglia. I segni facciali sono caratterizzati da viso piatto, sella nasale ampia e piatta, ipertelorismo, epicantho, bocca piccola e orecchie a basso impianto, con meato di dimensioni ridotte. Sono stati osservati anche ritardo della pubertà, anomalie dei denti, ipertrofia delle gengive, crisi epilettiche, anomalie vascolari, linfangectasia polmonare congenita e ristrettezza della parte superiore del torace. Segni clinici meno comuni sono il glaucoma, l'idrope fetale non immune, il chilotorace, le cisti cerebrali e la craniosinostosi. La sindrome viene trasmessa come carattere autosomico recessivo. Il gene-malattia è CCBE1 che codifica per una proteina che contiene un dominio EGF che lega il collagene e il calcio. La linfangectasia intestinale può essere individuata con esami biologici, che rivelano la presenza di ipogammaglobulinemia, ipoalbuminemia, linfopenia e un aumento della secrezione di alfa-1-antitripsina nelle feci. La diagnosi può essere confermata dalla biopsia duodenale. Tuttavia, spesso occorrono più biopsie prima di individuare la linfangectasia. Le anomalie linfatiche possono essere valutate con la linfoscintigrafia con radionuclide. Le diagnosi differenziali si pongono con altre sindromi rare associate a linfedema congenito, come la sindrome colestasi-linfedema e la sindrome di Noonan (si vedano questi termini). Il trattamento è sintomatico e molti pazienti necessitano di un'alimentazione parenterale completa, in associazione con una dieta ricca di trigliceridi a media catena e infusioni di albumina. Le integrazioni vitaminiche e di elettroliti, in associazione con una dieta ricca di proteine,

hanno mostrato benefici. La linfangectasia polmonare è difficilmente curabile e può progredire inesorabilmente nell'età adulta. Il linfedema può essere invalidante in maniera significativa e può richiedere ripetuti interventi chirurgici. La prognosi è variabile e di solito solo pochi pazienti presentano sintomi talmente gravi da risultare letali. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
Libera Associazione "SOS Linfedema"

Sindrome di Hennekam-Beemer

ORPHA2135

MIM: 248910

La sindrome di Hennekam-Beemer è caratterizzata dall'associazione tra mastocitosi cutanea (che si manifesta come pigmentazione diffusa), bassa statura, microcefalia, ipoacusia di conduzione e dismorfismi. È stata descritta solo in 2 femmine: una con sviluppo mentale normale, nata da genitori consanguinei e l'altra con grave ritardo psicomotorio nata da genitori non consanguinei. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Hernandez-Aguirre-Negrete

ORPHA2139

Questa sindrome è caratterizzata da crisi epilettiche, dismorfismi facciali (faccia tonda, naso a patata, bocca larga, filtro prominente), piedi piatti, ritardo psicomotorio e obesità. È stata descritta in 5 bambini (3 maschi e 2 femmine, una delle quali è deceduta precocemente) in 2 famiglie messicane non consanguinee. La malattia è trasmessa come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Hernandez-Fragoso

Vedere: Osteoporosi - ipopigmentazione oculocutanea

Sindrome di Hittner-Hirsch-Kreh

Vedere: Coloboma - microftalmia - cardiopatia - sordità

Sindrome di Hoepffner-Dreyer-Reimers

Vedere: Lipodistrofia da deficit dei fattori di crescita peptidici

Sindrome di Holmes-Gang

ORPHA93970

MIM: 309580

La sindrome di Holmes-Gang è una sindrome da ritardo mentale legato all'X (XLMR) che appartiene al gruppo delle malattie caratterizzate dall'associazione tra ritardo mentale e facies ipotonica (ritardo mentale legato all'X - facies ipotonica; si veda questo termine). La prevalenza non è nota, ma la sindrome è stata descritta nel 1984 in 3 maschi appartenenti alla stessa famiglia. Tutti i pazienti sono morti durante la prima infanzia. La sindrome è caratterizzata da microcefalia, fontanella anteriore ampia, facies caratteristica (naso corto, narici anteverse, epicanto), piedi torti e ritardo dello sviluppo psicomotorio. Uno dei maschi affetti presentava anche ipoplasia/diplasia renale. La trasmissione è recessiva legata all'X e la sindrome è dovuta alle mutazioni del gene ATRX (Xq13.3). *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Holt-Oram

ORPHA392

MIM: 142900

La sindrome di Holt-Oram (HOS) è caratterizzata da cardiopatia congenita di diversa gravità e malformazioni agli arti superiori. La malformazione cardiaca più comune è il difetto del setto interatriale tipo ostium secundum (DIA), seguito dal difetto del setto interventricolare (DIV) e da DIA di tipo ostium primum. Sono state descritte anche anomalie elettrocardiografiche, compresi vari gradi di blocco atrioventricolare. Inoltre è stata osservata ipoplasia dei vasi periferici degli arti superiori. I segni ortopedici comuni sono le anomalie del raggio radiale, l'agenesia o le anomalie del radio, l'assenza dei legamenti trasversi dell'arto superiore e vari difetti del pollice. La prevalenza alla nascita è circa 1/100.000. Sono stati pubblicati oltre 300 casi, che hanno mostrato un fenotipo ampiamente variabile. La HOS è una sindrome autosomica dominante a penetranza completa. Il difetto genetico è stato localizzato sul braccio lungo del cromosoma 12 (12q2). Le mutazioni nei geni TBX3 e TBX5 causano fenotipi variabili. L'ecocardiografia è utilizzata per identificare difetti cardiaci nei figli di un genitore affetto. È consigliata la consulenza genetica. L'intervento chirurgico è in grado di correggere il DIA. *Autori: Dott. T. Bossert, Dott. Th. Walther, Dott. J. Gummert, Dott. R. Hubald, Dott. M. Kostelka e Dott. F.W. Mohr (aprile 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Holt-Oram (gene TBX5)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. CECCHERINI Isabella, Pr. RAVAZZOLO Roberto

Diagnosi molecolare della sindrome di Holt-Oram

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome di Holt-Oram (gene TBX5)

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)
Dr. GENTILE Mattia

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Houlston-Iraggori-Murday

ORPHA2172

MIM: 248760

La sindrome è caratterizzata da deficit cognitivo, habitus Marfanoido, microcefalia e glomerulonefrite. È stata descritta in 2 sorelle. È probabile che la trasmissione sia autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Hughes

Vedere: Sindrome da antifosfolipidi

Sindrome di Hunter-Rudd-Hoffmann

Vedere: Trigonocefalia - pollici larghi

Sindrome di Hunter-Thompson-Reed

Vedere: Cecità notturna - anomalie scheletriche - dismorfismi

Sindrome di Hunter, tipo A

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 2A

Sindrome di Hunter, tipo B

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 2B

Sindrome di Hurler

ORPHA93473

MIM: 607014

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 1

Sindrome di Hurler-Scheie

ORPHA93476

MIM: 607015

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 1

Sindrome di Hutchinson-Gilford

Vedere: Progeria

Sindrome di Hyde Forster-McCarthy-Berry

Vedere: Plagiocefalia - ritardo mentale legato all'X

Sindrome di Imlerslund-Gräsbeck

ORPHA35858

MIM: 261100

La sindrome di Imlerslund-Grasbeck (IGS), o sindrome da malassorbimento selettivo di vitamina B12 (cobalamina) con proteinuria, è una malattia rara autosomica recessiva, caratterizzata da deficit di vitamina B12, che si manifesta di solito con anemia megaloblastica, che risponde alla somministrazione parenterale di vitamina B12, e che esordisce nell'infanzia. Altri sintomi sono il ritardo dello sviluppo e della crescita, le infezioni e i danni neurologici. In circa la metà dei casi è presente proteinuria di grado lieve (in assenza di segni di patologia renale). In alcuni pazienti norvegesi sono state osservate anomalie delle vie urinarie. I test di assorbimento della vitamina B12 mostrano un assorbimento lento, non corretto dalla somministrazione di fattore intrinseco. I primi sintomi, come le difficoltà alimentari e il ritardo di crescita, l'irritazione, le infezioni respiratorie e gastrointestinali e il pallore, compaiono a partire dai 4 mesi (non immediatamente dopo la nascita come nel caso del deficit di transcobalamina), fino a parecchi anni dopo la nascita. Quando opportunamente ricercate, possono essere osservate anemia macrocitica e megaloblastosi. La sintomatologia neurologica importante non è comune. La sindrome è stata descritta per la prima volta in Finlandia e in Norvegia, dove la prevalenza è circa 1/200.000. Da allora, sono stati descritti circa 300 casi, non tutti diagnosticati correttamente. La causa della malattia consiste in un difetto del recettore per il complesso vitamina B12-fattore intrinseco dell'enterocita ileale. La terapia si basa sulla somministrazione per tutta la vita di vitamina B12, con la quale i pazienti godono di buona salute per anni. Tuttavia, la proteinuria persiste. I test utilizzati per valutare l'assorbimento indicano che è soddisfacente. I test di assorbimento della vitamina B12 radioattiva (ad esempio il test di Schilling) mostrano una "risposta indicativa di malassorbimento", ad esempio un assorbimento ridotto, che non viene corretto dalla simultanea somministrazione del fattore intrinseco. Deve essere tenuto presente che tutti i test che evidenziano un assorbimento patologico dovrebbero essere ripetuti dopo la correzione del difetto, in quanto il deficit di vitamina B12 altera la funzione degli eritrociti. Le basi molecolari del malassorbimento selettivo e della proteinuria riguardano una mutazione nel gene cubilina (CUBN) sul cromosoma 10 o nel gene amnionless (AMN) sul cromosoma 14. Queste due proteine sono componenti del recettore del complesso vitamina B12-fattore intrinseco nel piccolo intestino (ileo) e del recettore che media il riassorbimento tubulare della proteina dalla prima urina. I casi di deficit congenito del fattore intrinseco, dovuti a mutazioni nel gene del fattore intrinseco (GIF), sono spesso scambiati per malassorbimento selettivo di cobalamina con proteinuria. Queste condizioni possono essere differenziate attraverso l'analisi dei geni CUBN, AMN e GIF, evitando di utilizzare il test per l'assorbimento della vitamina B12 radioattiva. Nella diagnosi di

questa malattia, è importante tenere presente che il deficit di cobalamina colpisce la funzione degli enterociti; perciò, tutti i test che suggeriscono un malassorbimento generale e di cobalamina dovrebbero essere ripetuti dopo la correzione del deficit. *Autore: Prof. R. Gräsbeck (maggio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della sindrome di Imlerslund-Gräsbeck

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome di Itin

Vedere: Onico-trico-displasia - neutropenia

Sindrome di Ivemark

ORPHA97548

MIM: 208530

Vedere: Eterotassia

Sindrome di Jackson-Weiss

ORPHA1540

MIM: 123150

La sindrome di Jackson-Weiss è caratterizzata da fusioni tarsali e/o metatarsali e craniosinostosi (variabile), associate a dismorfismi facciali, alluci allargati e aspetto normale delle mani. È stata descritta in 2 famiglie estese. Questo quadro clinico viene trasmesso come mutazione autosomica dominante, con penetranza elevata ed espressività variabile. La sindrome è causata dalle mutazioni nel gene che codifica per il recettore di tipo 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR2). Il trattamento consiste in interventi chirurgici multipli. *Autori: Dott. G. Van Buggenhout e Dott. J.P. Fryns (luglio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Jackson-Weiss (gene FGFR2)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome di Jackson-Weiss (gene FGFR2)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare delle craniosinostosi (geni FGFR3 e FGFR2)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Sindrome di Jacobsen

ORPHA2308

MIM: 147791

La sindrome di Jacobsen è una malattia da geni contigui con anomalie congenite multiple/ritardo mentale (MCA/MR), causata dalla delezione parziale del braccio lungo del cromosoma 11. Sono stati pubblicati più di 200 casi. La prevalenza è stimata in circa 1/100.000 nati, con un rapporto femmine/maschi

di 2:1. I segni clinici più comuni sono il ritardo di crescita pre- e postnatale, il ritardo psicomotorio e i dismorfismi facciali che sono caratteristici (deformità del cranio, ipertelorismo, ptosi, coloboma, rime palpebrali rivolte verso il basso, epicanto, sella nasale ampia, naso corto, labbra a forma di V, orecchie piccole, a bassa attaccatura e retrorotote). Alla nascita sono di solito presenti anomalie funzionali delle piastrine, trombocitopenia o pancitopenia. I pazienti hanno spesso cardiopatie, difetti dei reni, del tratto gastrointestinale, dei genitali, del sistema nervoso centrale e dello scheletro. Possono essere presenti anche anomalie degli occhi, dell'apparato uditivo, immunologiche e ormonali. Le dimensioni della delezione variano da circa 7 a 20 Mb, con punto di rottura prossimale nella sottobanda 11q23.3 o in una regione più telomerica; la delezione si estende di solito fino al telomero. La delezione è de novo nell'85% dei casi, mentre nel 15% deriva dalla segregazione sbilanciata di una traslocazione familiare bilanciata o da riarrangiamenti che coinvolgono altri cromosomi. In alcuni casi il punto di rottura corrisponde al sito fragile FRA11B. La diagnosi si basa sul quadro clinico (ritardo mentale, dismorfismi facciali e trombocitopenia) e viene confermata dall'analisi citogenetica. La diagnosi differenziale si pone con le sindromi di Turner e di Noonan (si vedano questi termini) e con la trombocitopenia acquisita da sepsi. La diagnosi prenatale della delezione 11q è possibile attraverso l'analisi citogenetica sugli amniociti o sui villi coriali. La presa in carico è multidisciplinare e richiede la valutazione del pediatra, del cardiologo pediatra, del neurologo e dell'oculista. Tutti i pazienti dovrebbero eseguire un esame audiologico, un'analisi del sangue, indagini endocrinologiche e immunologiche ed essere inseriti in un programma di follow-up. Le cardiopatie possono essere gravi e necessitare della correzione chirurgica in epoca neonatale. I neonati possono avere difficoltà alimentari tali da richiedere l'alimentazione con un sondino nasogastrico. Deve essere posta particolare attenzione ai problemi ematologici. Circa il 20% dei bambini muore nei primi due anni di vita, più spesso per le complicazioni della cardiopatia e, meno frequentemente, per le emorragie. Nei pazienti che superano il periodo neonatale e l'infanzia, le attese di vita non sono note. *Autori: Dott. T. Mattina, Dott. C.S. Perrotta e Dott. P. Grossfeld (marzo 2009)*. Tratto da Jacobsen syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2009; 4:9.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Jacobsen

Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. MATTINA Teresa, Pr. PAVONE Lorenzo

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Sindrome di Jalili

ORPHA1873

MIM: 217080

La sindrome di Jalili è caratterizzata dall'associazione tra amelogenesi imperfetta (AI; si veda questo termine) e distrofia dei coni-bastoncelli (CORD; si veda questo termine). È stata descritta solo in una famiglia con 29 soggetti affetti. AI è un termine generico per definire un gruppo ereditario di malattie dentali che condividono il difetto nello smalto dei denti. Lo smalto può essere sottile ma normale e/o ipomineralizzato. La CORD è una malattia retinica rara che causa inizialmente la perdita della vista centrale, della visione dei colori e fotofobia prima dei 10 anni, con successiva cecità notturna e restrizione del campo visivo. La sindrome di Jalili viene trasmessa come carattere autosomico recessivo. In diverse famiglie sono state identificate mutazioni del gene CNNM4 (2q11.2), coinvolto nel trasporto degli ioni metallici. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Jankovic-Rivera

Vedere: Mioclonia - atrofia muscolare distale

Sindrome di Jeavons

ORPHA139431

La sindrome di Jeavons è una forma generalizzata di epilessia riflessa, caratterizzata da esordio nell'infanzia, crisi epilettiche peculiari, eccezionale sensibilità alla luce e possibile presenza di crisi epilettiche generalizzate tonico-cloniche. La prevalenza non è nota, ma la sindrome riguarderebbe circa il 7-8% di tutte le forme di epilessia generalizzata idiopatica (GEI). L'esordio avviene nell'infanzia, con un picco a 6-8 anni di vita; la sindrome è un po' più frequente nelle femmine rispetto ai maschi. La mioclonia delle palpebre è la principale caratteristica clinica e può associarsi a brevi assenze (<6 secondi). Il principale fattore scatenante è la chiusura dell'occhio, in presenza di luce fissa. Lo stato epilettico con mioclonia delle palpebre è segnalato in 1/5 pazienti ed è stata riportata raramente l'autoinduzione. Nella maggior parte dei pazienti sono presenti crisi epilettiche generalizzate tonico-cloniche, ma la frequenza delle crisi è bassa. Lo sviluppo mentale è di solito normale, sebbene in alcuni casi sia stato descritto ritardo mentale lieve-moderato. L'eziologia non è nota, ma la sindrome di Jeavons sembra avere un'origine genetica: la maggior parte dei pazienti presenta una storia familiare di GEI e sono stati osservati alcuni casi di gemelli affetti. La mioclonia delle palpebre è una forma di crisi epilettica molto caratteristica e suggestiva della sindrome di Jeavons. La video-elettroencefalografia (video-EEG) è l'unica indagine utile alla diagnosi, in quanto rivela la chiusura delle palpebre correlata a una attività parossistica generalizzata. Pertanto, nei pazienti con mioclonia delle palpebre, con o senza assenze, associata a fotosensibilità e a scariche elettroencefalografiche scatenate dalla chiusura degli occhi, la diagnosi di sindrome di Jeavons è evidente. Tuttavia, possono anche essere considerate nella diagnosi differenziale altre forme di epilessia idiopatica, criptogenica e sintomatica, che simulano la mioclonia delle palpebre o l'ipersensibilità da chiusura dell'occhio (epilessia mioclonica giovanile, assenza giovanile epilettica ed epilessia idiopatica del lobo occipitale fotosensibile; si vedano questi termini). A volte la mioclonia palpebrale è stata erroneamente interpretata come tic facciale. Le crisi epilettiche nella sindrome di Jeavons di solito rispondono bene alla terapia antiepilettica, con farmaci antimioclonici (valproato, benzodiazepine, levetiracetam, e zonisamide), che hanno un elevato livello di efficacia e, in generale, permettono un buon controllo delle crisi. Tuttavia, è richiesta spesso una multiterapia e in alcuni casi ci può essere farmaco-resistenza. La prognosi complessiva è buona, anche se la sindrome di Jeavons di solito persiste per tutta la vita. *Autore: Dott. P. Striano (gennaio 2009)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome di Jensen

Vedere: Sordità - atrofia ottica - demenza

Sindrome di Jequier-Kozlowski

Vedere: Dismorfismi - artrogriposi - età ossea avanzata

Sindrome di Jervell e Lange-Nielsen

ORPHA90647

MIM: 220400

La sindrome di Jervell e Lange-Nielsen (JLNS) è una variante autosomica recessiva della sindrome del QT lungo (LQTS; si veda questo termine), caratterizzata da sordità neurosensoriale bilaterale profonda congenita, intervallo QT lungo all'elettrocardiogramma e tachiaritmie ventricolari. La malattia è molto rara. La prevalenza non è nota e varia nelle diverse popolazioni (1/200.000-1/1.000.000), ma è molto più comune nei Paesi a elevata frequenza di matrimoni consanguinei.

Circa il 50% dei pazienti diventa sintomatico prima dei 3 anni. La JLNS si presenta caratteristicamente in un bambino sordo che manifesta episodi sincopali durante i periodi di stress, in caso di esercizio fisico o paura. La sordità è congenita, bilaterale, profonda e neurosensoriale. L'intervallo QT nella JLNS è di solito molto allungato (>500 ms) e si associa a tachiaritmie (compresa la tachicardia ventricolare, episodi di tachicardia ventricolare a torsioni di punta [TdP] e fibrillazione ventricolare) che possono causare sincope o morte improvvisa. La JLNS è una variante molto grave della LQTS. I pazienti diventano sintomatici molto prima, rispetto a quelli affetti dalle altre forme della LQTS. Circa il 90% dei pazienti presenta incidenti cardiaci scatenati da emozioni intense e improvvise, competizioni sportive, paura o tuffi nell'acqua fredda. La JLNS è dovuta alle mutazioni eterozigoti composte o omozigoti del gene *KCNQ1* (locus LQT1; 11p15.5) e/o del gene *KCNE1* (locus LQT5; 21q22.1-q22.2) ed è trasmessa come carattere autosomico recessivo. La diagnosi si basa sulla sordità neurosensoriale congenita, associata a intervallo QT lungo e mutazioni nei geni-malattia (*KCNQ1*, *KCNE1*). I test molecolari sono di supporto alla clinica. Nelle famiglie nelle quali è nota la mutazione patogenetica possono essere consigliati i test prenatali e la diagnosi genetica preimpianto. La diagnosi differenziale della sordità si pone con altre forme, congenite e acquisite, sindromiche e non sindromiche, di sordità neurosensoriale. La diagnosi differenziale della cardiopatia si pone con la sindrome di Romano-Ward e con le altre forme di LQTS (si vedano questi termini), con le anomalie degli elettroliti (ipokaliemia, ipomagnesemia e ipocalcemia), con l'ipotensione ortostatica, la sincope vasovagale e la LQTS indotta dai farmaci. La sordità della JLNS può essere trattata con impianti cocleari. Il principale obiettivo della presa in carico nella JLNS è la prevenzione della sincope, dell'arresto cardiaco e della morte improvvisa. Il trattamento è complicato dall'età precoce dei pazienti nel momento in cui la maggior parte di essi diventa sintomatico. Dato che l'efficacia dei soli farmaci beta-bloccanti è parziale, deve essere preso seriamente in considerazione l'uso del defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD). Con l'impiego di terapie complementari (pacemaker, ICD e denervazione simpatica sinistra), oltre il 50% dei pazienti presenta altri sintomi e rischia di andare incontro a morte improvvisa. I familiari devono essere formati sulla procedura di rianimazione cardiopolmonare, in quanto più del 95% dei soggetti con JLNS soffre di un evento cardiaco prima dell'infanzia. Oltre la metà dei bambini non trattati muore prima dei 15 anni. *Autori: Dott. L. Crotti, Dott. G. Celano, Dott. F. Dagradi e Prof. J. Schwartz (ottobre 2009)*.

Vedere: Sindrome del QT lungo familiare

Sindrome di Jeune

ORPHA474

MIM: 208500

La sindrome di Jeune, nota anche come distrofia toracica asfissante, è una displasia costa corta caratterizzata da torace stretto e arti corti. L'incidenza alla nascita è di 1-5/500.000. La sindrome è riconoscibile alla nascita. In alcuni casi, può essere presente una polidattilia postassiale. Il torace stretto può causare insufficienza respiratoria già in epoca neonatale e può associarsi a sintomi respiratori persistenti. Alcuni casi sono gravi mentre altri hanno un'evoluzione benigna. I bambini affetti presentano una crescita quasi normale. In alcuni rari casi è stata riportata colestasi epatica. A tutte le età può comparire una nefrite tubulo-interstiziale o policistica. La sindrome viene trasmessa come carattere autosomico recessivo. In alcune famiglie è stato mappato un gene-malattia sul cromosoma 15q13 e recentemente sono state identificate, in un sottogruppo di pazienti, mutazioni nel gene *IFT80* (3q25.33), che codifica per una proteina di trasporto intraflagellare. Sono verosimilmente coinvolte nella malattia anche le mutazioni di altri geni, al momento non ancora identificati. La diagnosi si basa sui segni radiologici: le costole sono corte e il bacino presenta una morfologia anomala, con un tetto acetabolare orizzontale e un aspetto a tridente prodotto da una protrusione mediana e due speroni laterali. Le mani sono corte e

presentano epifisi a cono nelle falangi, mentre le metafisi dei metacarpi sono concave. La diagnosi differenziale si pone con la displasia toraco-laringo-pelvica, la sindrome di Ellis-Van Creveld e la disomia uniparentale paterna del cromosoma 14 (si vedano questi termini). Il trattamento consiste nella presa in carico delle infezioni respiratorie, che possono portare a complicazioni gravi. Deve essere monitorata anche la funzione renale. La prognosi è estremamente variabile, anche se le complicazioni gravi diminuiscono dopo i due anni di vita. *Autore: Prof. M. Le Merrer (settembre 2008)*.

Associazioni

Gruppo di Supporto ed Informazione sulla Sindrome di Jeune

Sindrome di Job

Vedere: Sindrome iper-IgE, autosomica dominante

Sindrome di Johanson-Blizzard

ORPHA2315

MIM: 243800

La sindrome di Johanson-Blizzard è stata descritta per la prima volta nel 1971. Fino ad oggi sono stati descritti 29 casi. Il difetto genetico responsabile di questa patologia non è stato ancora identificato e la diagnosi è esclusivamente clinica, supportata da alcuni esami di laboratorio. Esiste un ampio spettro di segni clinici; quelli più caratteristici comprendono l'aplasia delle ali del naso, le anomalie della dentizione, la bassa statura, la microcefalia, il ritardo mentale, l'ipotiroidismo e la sordità. Le analisi di laboratorio confermano, quasi costantemente, la presenza di malassorbimento intestinale; le immagini TAC e i reperti autoptici hanno documentato l'infarcimento grasso del tessuto pancreatico. Si riteneva che un'altra caratteristica costante della malattia fosse il malassorbimento da disfunzione del pancreas esocrino, ma è stato riportato anche un normale assorbimento. Il malassorbimento è una delle cause del difetto di crescita di questi bambini e ad esso sono riconducibili anche la bassa statura e l'ipotiroidismo, che è la più comune causa di morte. Recentemente è stata descritta un'insufficienza del pancreas endocrino, che si manifesta come diabete mellito. Le attese di vita sono migliorate nel tempo, in quanto i pazienti hanno beneficiato della terapia sostitutiva con enzimi del pancreas esocrino. Poiché la durata media della vita continua ad aumentare, si è supposto che un numero crescente di soggetti affetti da questa sindrome svilupperà una insufficienza del pancreas endocrino, analogamente a quanto si è verificato nella fibrosi cistica, dove la distruzione del pancreas conduce a una riduzione progressiva del numero delle isole di Langerhans. *Autore: Dott. W. Steinbach (marzo 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Johnson

Vedere: Ritardo mentale legato all'X - macrocefalia - macrorchidismo

Sindrome di Johnson-McMillin

ORPHA2316

MIM: 147770

La sindrome neuroectodermica di Johnson o sindrome di Johnson-McMillin è caratterizzata da alopecia, anosmia o iposmia, ipoacusia trasmittiva con orecchie malformate, microtia e/o atresia del canale uditivo esterno e ipogonadismo ipogonadotropo. Sono stati descritti meno di 30 casi. Altre caratteristiche variabili sono la cardiopatia congenita, l'asimmetria facciale, il deficit cognitivo, la palatoschisi, l'atresia delle coane e l'aumento della tendenza alle carie dentali. Si trasmette come carattere autosomico dominante. L'eziologia è sconosciuta, ma l'associazione delle anomalie dello svilup-

po suggerisce un difetto embriologico nella formazione dei derivati neuroectodermici della cresta neurale cefalica. Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Johnson-Munson

Vedere: Afalanga - emivertebre - disgenesia urogenitale-intestinale

Sindrome di Johnston-Aarons-Schelley

Vedere: Artrogriposi - ipercheratosi, forma letale

Sindrome di Jones

Vedere: Fibromatosi gengivale - sordità

Sindrome di Joubert

ORPHA475

MIM: 213300

La sindrome di Joubert (SJ) è caratterizzata da una malformazione congenita del tronco cerebrale e un'agenesia o ipoplasia del verme cerebellare che esita in difetti della respirazione, nistagmo, ipotonìa, atassia e ritardo nelle tappe dello sviluppo motorio. La prevalenza è stimata in circa 1/100.000. Nel periodo neonatale, la malattia spesso si presenta con respiro irregolare (tachipnea episodica e/o apnea) e nistagmo. Durante l'infanzia, può essere presente ipotonìa. L'atassia cerebellare (andatura barcollante e incerta) può svilupparsi in seguito. È comune il ritardo motorio. Le capacità cognitive sono variabili, dal deficit cognitivo grave all'intelligenza normale. L'esame neuro-oftalmologico può rivelare aprassia oculomotoria. Le convulsioni possono insorgere in alcuni casi. L'esame clinico può rivelare facies caratteristica con testa grande, fronte prominente, sopracciglia alte e arrotondate, epicanto, ptosi (occasionalmente), narici prominenti rivolte verso l'alto, bocca aperta (che tende ad avere dapprima una forma ovale, successivamente una forma romboidale e in seguito una forma triangolare con angoli rivolti verso il basso), protrusione della lingua che presenta movimenti ritmici, e, occasionalmente, orecchie ripiegate, a bassa attaccatura. Altri segni occasionali sono la distrofia retinica, la nefronoftisi e la polidattilia. La sindrome è geneticamente eterogenea. Finora sono stati associati alla malattia 10 geni, AHI1 (6q23), NPHP1 (2q13), CEP290 (12q21), TMEM67 (8q22), RPRIP1L (16q12), ARL13B (3p12.3-q12.3) e CC2D2A (4p15), WPP5E (9q34), TMEM216 (11q13), CXORF5 (Xp22.3). La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sui segni clinici principali (ipotonìa, atassia, ritardo dello sviluppo e aprassia oculomotoria), che devono essere associati a un segno neuroanatomico caratteristico rivelato dalla risonanza magnetica cerebrale, noto come "segno del dente molare" (MTS). Il MTS è la conseguenza dell'ipoplasia del verme cerebellare e delle malformazioni del mesencefalo-rombencefalo. Le diagnosi differenziali si pongono con le sindromi correlate alla sindrome di Joubert (JSRD), le malformazioni del verme cerebellare senza il MTS (che comprendono la malformazione di Dandy-Walker), l'ipoplasia cerebellare legata all'X, l'atassia senza aprassia oculomotoria tipo 1 e 2 (AOA1, AOA2), i disturbi congeniti della glicosilazione (DCG), la sindrome 3C, le ipoplasie/atrofie pontocerebellari, le sindromi oro-facio-digitali 2 e 3, e la sindrome di Meckel-Gruber (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale è possibile con gli esami molecolari, l'ultrasonografia e la risonanza magnetica fetale. Sono disponibili test genetici per le famiglie nelle quali sono state identificate in precedenza entrambe le mutazioni patogenetiche in un membro affetto. La consulenza genetica è importante per la prevenzione di nuovi casi, soprattutto nelle coppie con un primo figlio affetto. Il rischio di avere un figlio affetto nelle gravidanze successive è del 25%. La presa in carico è sintomatica e deve essere multidisciplinare. I programmi educativi,

la fisioterapia e la terapia occupazionale e del linguaggio possono migliorare l'ipotonìa e ridurre il ritardo nel raggiungimento delle principali tappe dello sviluppo motorio. La prognosi è favorevole nelle forme moderate della malattia. La presa in carico dei pazienti affetti da forme più gravi deve essere effettuata presso un centro di riferimento specializzato. *Autori: Dott. F. Palau e Dott. C. Espinós (aprile 2009)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche
AISJAC - Associazione Italiana Sindrome di Joubert e Atassie Congenite - ONLUS

Sindrome di Joubert associata a sindrome di Senior-Loken

Vedere: Sindrome cerebello-oculo-renale

Sindrome di Joubert-Boltshauser

Vedere: Sindrome di Joubert

Sindrome di Joubert classica

Vedere: Sindrome di Joubert

Sindrome di Joubert con coinvolgimento oro-facio-digitale

ORPHA2754

MIM: 277170

La sindrome di Joubert con coinvolgimento oro-facio-digitale è una sindrome plurimalformativa, caratterizzata da anomalie orofacciali, disgenesia cerebellare e polidattilia. La sindrome è stata inizialmente descritta in 6 bambini appartenenti a un isolato endogamo (una colonia di zingari). Sono stati descritti meno di 30 casi. Sono frequenti la labio e la palatoschisi della linea mediana, la schisi della lingua in assenza di noduli, le anomalie dei denti, la presenza di frenuli bucco-alveolari, lo strabismo, l'ipertelorismo, l'epicanto, le malformazioni cerebrali della linea mediana (deformazione del cranio, oloprosencefalia semilobare e/o assenza o disgenesia del verme cerebellare, del corpo calloso, dell'ipotalamo o dell'ipofisi). Sono stati descritti anche polidattilia, duplicazione degli alluci, bassa statura, ritardo dello sviluppo e ritardo mentale di gravità variabile. Sono stati osservati inoltre agenesia dei tratti e dei bulbi olfattivi, criptorchidismo, ernia inguinale, cardiopatie congenite, ipotonìa muscolare, distrofia retinica e agenesia renale. È stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva, ma non è stato ancora identificato il gene-malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche
AISJAC - Associazione Italiana Sindrome di Joubert e Atassie Congenite - ONLUS

Sindrome di Joubert pura

Vedere: Sindrome di Joubert

Sindrome di Juberg-Hayward

ORPHA2319

MIM: 216100

La sindrome di Juberg-Hayward è stata descritta in non più di 10 pazienti, che condividono bassa statura, schisi labiale e palatina, microcefalia, ipoplasia e impianto distale dei pollici, che sono rigidi o assenti, e deformità dei gomiti, che limitano l'estensione, talora per lussazione della testa radiale. In un paziente, con sella turca normale alla radiografia, è stato identificato un difetto dell'ormone della crescita. Al contrario, in una donna è stata descritta assenza della fossa ipofisaria,

senza disfunzioni endocrine in grado di spiegare la bassa statura. Oltre al ritardo mentale occasionale, sono state descritte altre anomalie in tre pazienti: ipertelorismo, sopracciglia incurvate verso l'alto, anomalie minori delle vertebre e delle coste, dislocazione anteriore dell'ano, ptosi e reni a "ferro di cavallo". L'eredità è probabilmente autosomica recessiva, ma il modello dominante non è del tutto escluso. Per questo la consulenza genetica dei genitori di un bambino affetto o dei pazienti deve essere effettuata con particolare attenzione. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (aprile 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Juberg-Marsidi

ORPHA93972

MIM: 309580

La sindrome di Juberg-Marsidi è una sindrome da ritardo mentale legata all'X (XLMR) che appartiene al gruppo delle malattie caratterizzate dall'associazione tra ritardo mentale e facies ipotonica (ritardo mentale legato all'X - facies ipotonica; si veda questo termine). La prevalenza non è nota, ma la descrizione iniziale del 1980 riportava diverse famiglie non consanguinee con maschi affetti. La sindrome è caratterizzata da dismorfismi facciali (sella nasale ampia e piatta, fronte prominente, rime palpebrali oblique verso l'alto, ipertelorismo e anomalie dell'orecchio), deficit della crescita, sordità neurosensoriale, microgenitalismo e grave ritardo mentale. La trasmissione è recessiva legata all'X e la sindrome è dovuta alle mutazioni del gene ATRX (Xq13.3). *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Jussieu

Vedere: Ipoglossia - ipodattilia

Sindrome di Kabuki

ORPHA2322

MIM: 147920

La sindrome di Kabuki è stata così definita da autori giapponesi, per le particolari caratteristiche della facies, che ricorda il trucco utilizzato nel teatro tradizionale Kabuki. Descritta per la prima volta in pazienti giapponesi, questa sindrome è stata osservata in oltre 100 soggetti, in tutte le parti del mondo. Oltre all'aspetto del viso, i bambini affetti presentano anche, come segni critici, il ritardo mentale e il ritardo progressivo della crescita postnatale. La maggior parte ha un ritardo cognitivo di grado lieve-moderato. Pochi di loro sono in grado di seguire regolarmente la scuola, ma necessitano di logopedia e sostegno adeguato. Molti bambini aumentano di peso lentamente e sono soggetti a un "difetto di accrescimento". La maggior parte di essi rientra nel percentile più basso delle curve di crescita. Alcuni necessitano di essere trattati con l'ormone della crescita. I dismorfismi facciali comprendono l'eversione della palpebra inferiore, le rime palpebrali lunghe, le sopracciglia arcuate, le ciglia lunghe e grosse, le sclere blu, la punta del naso appiattita, la labiopalatoschisi o il palato ogivale, le orecchie prominenti e dismorfiche con fistola preauricolare, le anomalie della dentizione. I denti sono di solito iperdistanziati e irregolari e possono mancare alcuni denti da latte o della dentizione adulta. Quasi tutti i problemi dentali possono essere facilmente corretti. Circa il 50% dei bambini con sindrome di Kabuki ha una cardiopatia congenita, soprattutto coartazione dell'aorta o difetti del setto. Le anomalie scheletriche non sono specifiche, spesso con brevità e clinodattilia del V dito delle mani, scoliosi, dislocazione dell'anca e/o della rotula. Le anomalie dei dermatoglifi possono essere utili alla diagnosi: presenza di "cuscinetti" sui polpastrelli che presentano un aumento delle anse ulnari, assenza del triradio digitale "c", assenza del tri-

radio digitale "d", aumento delle anse sull'ipotenar. Due terzi dei pazienti presentano disturbi neurologici: ipotonia, problemi di alimentazione, convulsioni, microcefalia, anomalie oculari, come nistagmo e strabismo. In questo caso è importante intervenire precocemente. Spesso i pazienti presentano riduzione del tono muscolare, che riguarda sia l'attività motoria fine che quella grossolana, e lassità delle articolazioni. La fisioterapia e l'attività fisica sono importanti per migliorare il tono muscolare. Alcuni bambini sono obesi nell'adolescenza, anche in assenza di una ovvia causa endocrinologica. Oltre il 50% delle persone affette dalla sindrome presenta ipoacusia; nella maggior parte dei casi si tratta di sordità neurosensoriale, ma in alcuni casi è stata osservata sordità di conduzione, forse secondaria ad anomalie delle ossa dell'orecchio interno. Nei bambini sono anche frequenti le otiti ricorrenti, che possono agire da concausa nella perdita dell'udito. Tutti i casi di sordità possono essere trattati con la chirurgia o/e protesi auricolari. Dato che il ritardo del linguaggio può essere secondario alla perdita dell'udito, è importante monitorizzare frequentemente l'udito del bambino fin dalla più giovane età. Nei bambini sono state osservate numerose altre anomalie, ad esempio dei reni o delle vie urinarie, aumento della distanza tra i capezzoli, sviluppo precoce del seno, pubertà precoce, riduzione delle difese immunitarie, microcefalia, criptorchidismo ed ernia inguinale nei maschi, ernia ombelicale, irsutismo generalizzato, vitilagine volgare (macchie di depigmentazione). La maggior parte dei casi è sporadica, ma sono stati osservati alcuni casi familiari, che suggeriscono una trasmissione autosomica dominante a espressività variabile. Il meccanismo genetico della sindrome non è tuttora noto. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (aprile 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Kallmann

ORPHA478

MIM: 147950

La sindrome di Kallmann (SK) è una malattia genetica congenita caratterizzata dall'associazione tra ipogonadismo ipogonadotropo da deficit dell'ormone che rilascia la gonadotropina (GnRH) e l'anosmia o la iposmia (con ipoplasia o aplasia dei bulbi olfattivi). La prevalenza è stimata in 1/8.000 maschi e 1/40.000 femmine, ma potrebbe essere sottostimata. La maggior parte dei casi viene diagnosticata durante la pubertà a causa della mancanza dello sviluppo sessuale, anche se la SK può essere sospettata nella prima infanzia nei maschi affetti da criptorchidismo e micropene. I principali segni clinici sono l'assenza della pubertà spontanea e la perdita parziale o completa del senso dell'olfatto (anosmia) in entrambi i sessi. Altri eventuali segni comprendono i movimenti a specchio degli arti superiori (sincinesia bimanuale), l'aplasia renale monolaterale (occasionalmente bilaterale e letale), la labioschisi o la palatoschisi, l'agenesia dei denti e la sordità. La SK è dovuta a un difetto dello sviluppo del sistema olfattivo e della migrazione embrionale dei neuroni che sintetizzano GnRH a livello dell'epitelio olfattivo e dell'ipotalamo. La maggior parte dei casi è sporadica. Nelle forme familiari sono state descritte tre modalità di trasmissione: recessiva legata all'X, autosomica dominante (con penetranza incompleta) e, più raramente, autosomica recessiva. Tuttavia, in un numero imprecisato di pazienti è stata osservata la segregazione, che può essere genetica o oligogenica. Finora sono stati identificati cinque geni causativi: KAL1 (Xp22.3), responsabile della forma legata all'X, FGFR1 (8p12), FGF8 (10q24), PROKR2 (20p13), e PROK2 (3p21.1), che sono coinvolti nelle forme autosomiche. Devono essere ancora scoperti altri geni responsabili della SK, in quanto le mutazioni nei geni noti spiegano meno del 30% dei pazienti. La diagnosi si basa sulla valutazione ormonale (dosaggio degli ormoni sessuali e test di stimolazione al GnRH) e la valutazione qualitativa e quantitativa del senso dell'olfatto (olfattometria). Possono essere utili le analisi morfologiche dei bulbi olfattivi attraverso la risonanza magnetica (in particolare,

nei bambini piccoli, nei quali il senso dell'olfatto è difficilmente valutabile). Le diagnosi differenziali si pongono con il deficit isolato di GnRH (ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico senza anosmia) e la sindrome CHARGE, che associa la SK a diverse altre anomalie dello sviluppo (si vedano questi termini). La consulenza genetica deve essere adattata a ogni famiglia, e deve prendere in considerazione l'ampia variabilità dell'espressione clinica, anche all'interno della stessa famiglia e, nei casi sporadici, l'eventualità di una neomutazione di FGFR1. La terapia sostitutiva ormonale viene utilizzata per indurre la pubertà e, successivamente, la fertilità. Non esiste al momento un trattamento per l'anosmia. Il trattamento consente di ottenere la pubertà in tutti i casi, e favorisce la fertilità nella maggior parte di essi. *Autore: Dott. J.P. Hardelin (febbraio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

Università degli Studi dell'Aquila, L'AQUILA
Pr. D'ALESSANDRO Elvira

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, ROMA
Dr. AMINI Mostafà, Dr. CALVIERI Fabrizio, Dr. STAGNI Maria Letizia, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)
Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sindrome di Kallmann

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. SIMI Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann (gene KAL)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA

Dr. CELLI Paola, Dr. MONTALDI Anna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI

Dr. CAVALIERE Maria Luigia, Dr. FIORETTI Gennaro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

AUSL di Imola, IMOLA (BO)

Dr. BARONCINI Anna, Dr. BATTAGLIA Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE

Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

Azienda USL RMA - Centro per la Salute della Donna S. Anna, ROMA

Dr. GELLI Gian Franco, Dr. IACOBELLI Nadia, Dr. MUZI Maria Cristina, Dr. RASO Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi molecolare della sindrome di Kallmann (gene KAL)

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

Ospedali Riuniti "Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi", ANCONA

Dr. DISCEPOLI Giancarlo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare della sindrome di Kallmann (gene KAL)

LABOGEN S.a.S., CATANIA

Dr. GRILLO Agata

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. BOSCO Paolo

Sindrome di Kallmann - cardiopatia

ORPHA2326

La sindrome di Kallmann con cardiopatia è caratterizzata da ipogonadismo ipogonadotropo associato a deficit dell'ormone per il rilascio delle gonadotropine (GnRH), anosmia o iposmia (con ipoplasia o aplasia dei bulbi olfattivi) e cardiopatie congenite complesse (ventricolo destro a doppia uscita, cardiomiopatia dilatativa, arco aortico destro). Si tratta di un'entità clinica distinta dalla sindrome di Kallmann. Sono stati descritti meno di 10 casi. L'eziologia non è nota. Tuttavia, sono state ipotizzate una trasmissione autosomica recessiva e una dominante, mutazioni de novo e un'origine acquisita da teratogeni. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Kallmann

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. LENZINI Elisabetta, Pr. ZACCHELLO Franco

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Kallmann

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Sindrome di Kaplan-Plauchu-Fitch

Vedere: Disostosi acro-cranio-facciale

Sindrome di Kaplowitz-Bodurtha

Vedere: Ippotuitarismo - microftalmia

Sindrome di Kapur-Toriello

ORPHA2328

MIM: 244300

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo mentale grave, punta del naso globosa, labiopalatoschisi, cardiopatia congenita, malrotazione intestinale, anomalie oculari e ritardo di crescita. È stata descritta in una coppia fratello-sorella, nati da genitori non consanguinei. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Karak

Vedere: Distrofia neuroassonale infantile

Sindrome di Karandikar-Marie-Kamble

Vedere: Cataratta - ritardo mentale - atresia anale - uropatia

Sindrome di Kartagener

Vedere: Sindrome da cilia immobili, tipo Kartagener

Sindrome di Kasabach-Merritt

ORPHA2330

MIM: 141000

La sindrome di Kasabach-Merritt (SKM) è caratterizzata dall'associazione tra un tumore vascolare, una trombopenia grave e una coagulopatia da consumo di grado variabile (di solito evidenziata dai bassi livelli di fibrinogeno, livelli elevati di complessi solubili e livelli molto elevati di dimero D). La sindrome è molto rara, ma la sua prevalenza non è nota. L'evoluzione è rapida ed è caratterizzata dalla formazione di una massa ecchimotica e infiammatoria. I tumori vascolari associati alla SKM sono sia congeniti che acquisiti (di solito dopo i 6 mesi di vita). La SKM, descritta nel 1940, colpisce in particolare i bambini. Nel substrato anatomico, i tumori vascolari sono molto caratteristici. Questo tumore è stato considerato per molto tempo un emangioma infantile. Tuttavia, non sono coerenti con l'emangioma gli aspetti clinici, le lesioni residue e neppure le caratteristiche istologiche. È stato scoperto recentemente che il tumore associato alla SKM è un angioma a ciuffi o un emangioidoteloma kaposiforme. L'elemento che conferma che il tumore alla base di questo grave quadro ematologico sia diverso dall'emangioma infantile è l'immunofenotipo GLUT1, che è costantemente negativo nei tumori associati alla SKM, mentre è positivo nel 100% degli emangiomi. Sebbene vi sia una discreta confusione nelle pubblicazioni, la SKM si distingue dalla coagulopatia intravascolare cronica, associata alle malformazioni venose o linfatiche (malformazioni dovute al flusso lento) e da quella osservata nel contesto di un tumore maligno (angiosarcoma, fibrosarcoma). Questa distinzione è importante, in quanto la terapia è molto diversa. L'eterogeneità della risposta alla terapia è una caratteristica della SKM: la risposta è imprevedibile e la scelta empirica. Al momento, le terapie più regolari nella loro efficacia sono la corticoterapia per via generale, la somministrazione di interferone alfa-2a o 2b e vincristina e la terapia antiaggregante a base di ticlopidina e aspirina. Quando indicato, la chirurgia garantisce la guarigione immediata del quadro clinico. L'embolizzazione e la radioterapia trovano poche indicazioni a complemento del trattamento farmacologico. Si devono evitare le trasfusioni di piastrine, in quanto aggravano la trombopenia e aumentano il rischio di emorragie viscerali. Le trasfusioni sono indicate solo prima dell'intervento chirurgico, in quanto il loro beneficio si esaurisce entro poche ore. Dopo la guarigione della malattia, i tumori associati regrediscono, lasciando solo pochi sintomi: pseudofibrosi, un'area rossa poco infiltrata e dolorosa, più o meno estesa, oppure sintomi muscolari. La prognosi della

SKM è molto migliorata, ma continua a essere letale in circa il 10% dei casi. *Autore: Prof. M.P. Vazquez (maggio 2006)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Sindrome di Kawashima

Vedere: Sindrome isotretinoina-simile

Sindrome di Kawashima-Tsuji

Vedere: Microcefalia - sordità

Sindrome di Kearns-Sayre

ORPHA480

MIM: 530000

La sindrome di Kearns-Sayre è una malattia neuromuscolare caratterizzata dall'insorgenza, prima dei 20 anni, di oftalmoplegia, ptosi e retinite pigmentosa. Sono stati descritti più di 200 casi. La prevalenza è stimata 1-3/100.000. La malattia spesso esordisce con i sintomi oculari caratteristici ed evolve con la comparsa progressiva di altri segni correlati alla distribuzione tissutale del difetto molecolare. I sintomi più frequenti sono la sordità, il coinvolgimento cardiaco (cardiomiopatia, difetti della conduzione cardiaca), la miopatia dei muscoli scheletrici, i disturbi intestinali, i deficit ormonali (ipoparatiroidismo, diabete) e l'insufficienza renale. La malattia ha un'evoluzione lenta, con la comparsa di nuovi sintomi e il lento peggioramento dei sintomi già presenti. Alcuni casi della sindrome di Pearson (si veda questo termine) sono evoluti nella sindrome di Kearns-Sayre. La sindrome è dovuta alla delezione di grosse porzioni del DNA mitocondriale. Le delezioni sono eteroplasmiche, cioè le molecole delete possono coesistere nella cellula con le molecole normali. I sintomi sono presenti solo se la percentuale del DNA mutato è significativa. La soglia dipende dall'organo; corrisponde a circa il 60% nei muscoli scheletrici striati. La maggior parte dei casi di sindrome di Kearns-Sayre è sporadica. Infatti, le delezioni del DNA mitocondriale sono eccezionalmente sono ereditate in maniera verticale per via materna. La diagnosi viene suggerita dal quadro clinico e dalla presenza delle caratteristiche alterazioni morfologiche nei muscoli scheletrici (le fibre che presentano una proliferazione mitocondriale, o "ragged red fibres", e le fibre deficitarie di citocromo C ossidasi). Può essere confermata dall'individuazione di una percentuale significativa di DNA mitocondriale deletato in un tessuto clinicamente o morfologicamente affetto (di solito i muscoli scheletrici). La diagnosi differenziale si pone con le malattie che presentano quadri simili, come la sindrome di Pearson o l'oftalmoplegia cronica. Il trattamento è sintomatico. La prognosi dipende essenzialmente dal numero degli organi interessati. La malattia evolve lentamente nel corso di decenni. *Autore: Dott. A. Lombès (luglio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Kearns-Sayre

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Diagnosi biochimica dei difetti della catena respiratoria e della sintesi dell'ATP mitocondriale

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Pr. BERTINI Enrico

Diagnosi biochimica della sindrome di Kearns-Sayre

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede Bicocca, MILANO
Dr. GARAVAGLIA Barbara, Dr. ZEVIANI Massimo

Diagnosi molecolare delle malattie mitocondriali

Università degli Studi di Pisa, PISA
Pr. SICILIANO Gabriele

Diagnosi molecolare della sindrome di Kearns-Sayre

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig.ra DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitochondriali
 UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Sindrome di Keller

Vedere: Sindrome FG

Sindrome di Kelley-Seegmiller

ORPHA79233

MIM: 300323

La sindrome di Kelley-Seegmiller (KSS) è la forma più moderata di deficit di ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HPRT) (si veda questo termine), un disordine ereditario del metabolismo della purina associato ad una sovrapproduzione di acido urico che causa urolitiasi, gotta precoce e sintomi neurologici silenti. La prevalenza esatta è sconosciuta, ma è probabile che sia sottostimata perché mal diagnosticata. Circa il 15% dei pazienti con deficit di HPRT è affetto da sindrome di Kelley-Seegmiller. La malattia esordisce di solito durante la prima infanzia, ma può manifestarsi anche in età adulta (entro i 30 anni). I maschi sono generalmente affetti e le femmine eterozigoti sono portatrici (di solito asintomatiche). I pazienti sono normali alla nascita. Il primo segno è dato dalla presenza di cristalli arancioni nel pannolino e i primi sintomi di solito sono l'urolitiasi, la nefropatia da acido urico, le infezioni e l'ostruzione delle vie urinarie. La gotta può presentarsi dopo la pubertà, associata ad artrite acuta o tofi. La distonia, diversamente dalla sindrome di Lesch-Nyhan (LNS; si veda questo termine), può essere moderata o anche assente. L'intelligenza è apparentemente normale, accompagnata da disturbi dell'attenzione di entità variabile. Non si osservano comportamenti autolesivi incontrollati. La malattia è causata dal deficit parziale di HPRT dovuto a mutazioni nel gene HPRT1 (Xq26). La trasmissione è recessiva legata all'X. La sovrapproduzione di acido urico può essere dovuta ad un ricircolo deficitario delle basi della purina con un aumento della sintesi dei nucleotidi della purina. La conseguenza può essere l'iperuricemia, che aumenta il rischio di precipitazione dei cristalli di acido urico nei tessuti, con conseguente formazione di tofi, oppure nelle articolazioni, dando origine a processi infiammatori e artrite gotosa; oppure la secrezione renale di acido urico che causa l'urolitiasi. La nefrolitiasi e/o la nefropatia ostruttiva sono alla base del sospetto della malattia e la diagnosi si basa su esami biochimici, enzimatici e molecolari. L'analisi del siero e delle urine rivela la presenza di iperuricemia e la sovrapproduzione di acido urico. I livelli plasmatici e la secrezione urinaria di urato, ipoxantina e, in misura minore, di xantina sono elevati. L'attività dell'HPRT negli emolisati è compresa tra 0,5 e 10%. La diagnosi differenziale si pone con il deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, la LNS e l'iperattività della fosforibosilpirofosfato (PRPP) sintetasi (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale di solito non è richiesta. La sovrapproduzione di acido urico, la nefrolitiasi, l'artrite gotosa e i tofi possono essere trattati con allopurinolo, alcalinizzazione delle urine (bicarbonato di sodio o citrato) e forte idratazione. Le dosi devono essere debitamente adeguate per evitare il rischio di litiasi xantina. Con un trattamento appropriato, la funzione renale può rimanere

stabile con una aspettativa di vita normale. *Autori: Dott. R.J. Torres e Dott. J.G. Puig (aprile 2010)*.

Vedere: Deficit di ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
 ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
 META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
 IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
 AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome di Kelly-Kirson-Wyatt

Vedere: Microcefalia - anomalie digitali - deficit cognitivo

Sindrome di Kelly-Paterson

Vedere: Sindrome di Plummer-Vinson

Sindrome di Kennedy-Teebi

Vedere: Disostosi acrofaciale, autosomica recessiva

Sindrome di Kennerknecht

Vedere: Agonadismo - destrocardia - ernia diaframmatica

Sindrome di Kersey

Vedere: Sindrome tricodentale

Sindrome di Keutel

ORPHA85202

MIM: 245150

La sindrome di Keutel è caratterizzata da calcificazione diffusa delle cartilagini, brachitelefalangismo, stenosi delle arterie polmonari periferiche e dismorfismi facciali. Sono stati descritti meno di 30 casi e la diagnosi, nella maggior parte dei pazienti, viene posta durante l'infanzia. Le anomalie della calcificazione interessano soprattutto le cartilagini delle orecchie, del naso, della laringe e dell'albero tracheobronchiale. È stata osservata anche la presenza di epifisi punteggiate delle ossa lunghe e la calcificazione delle vertebre della colonna. I dismorfismi sono caratterizzati da viso allungato, con ipoplasia mascellare e della porzione media della faccia (sella nasale infossata e larga con ali ipoplasiche). Altri segni clinici sono la perdita dell'udito, le otiti e/o le sinusiti ricorrenti, il deficit cognitivo lieve, le infezioni respiratorie ricorrenti, la voce nasale e, raramente, le crisi epilettiche e la bassa statura. In una famiglia sono stati osservati altri segni, comprese le anomalie della sostanza bianca, l'encefalomalacia, l'atrofia dei nervi ottici e la cute lassa e pastosa, con una significativa plicatura. La sindrome viene trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene che codifica per la proteina della matrice Gla (MGP, localizzato sul cromosoma 12p13.1-p12.3). La diagnosi viene di solito sospettata in base al quadro clinico e all'esame radiografico, in quanto i segni cardinali della sindrome sono le calcificazioni anomale delle cartilagini e il brachitelefalangismo. La diagnosi viene confermata dal riscontro della mutazione. La principale diagnosi differenziale si pone con la condrodiplosia puntata recessiva legata all'X, ma sono state osservate anche calcificazioni anomale nei bambini affetti dall'embriopatia da warfarin (si veda questo termine) e in quelli affetti dal deficit combinato del fattore della coagulazione dipendente dalla vitamina K. Il trattamento è sintomatico e

comprende la dilatazione con l'angiografia delle stenosi delle arterie polmonari periferiche e l'uso di agenti broncodilatatori per alleviare la dispnea e la respirazione affannosa. La prognosi per molti pazienti è buona ma l'aspettativa di vita dipende dalla gravità del coinvolgimento polmonare. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Khalifa-Graham

Vedere: Pterigio del collo - ritardo mentale - anomalie delle dita

Sindrome di King-Denborough

ORPHA99741

MIM: 145600

Vedere: Miopatia congenita

Sindrome di Kinsbourne

Vedere: Sindrome opsoclonia - mioclonia

Sindrome di Kleine-Levin

ORPHA33543

MIM: 148840

La sindrome di Kleine-Levin (KLS) è una malattia neurologica rara di origine non nota, caratterizzata da episodi di ipersonnia tipo ricaduta-remissione in associazione a disturbi cognitivi e comportamentali. Interessa circa 1-2 milioni di individui. I pazienti sono soprattutto maschi (68-78% dei casi) e adolescenti (81% dei pazienti), con un'età media di esordio di 15 anni (può variare dai 4 agli 82 anni). Il primo episodio è provocato da un'infezione nel 72% dei pazienti. I pazienti fanno esperienza di 7-19 episodi neurologici con una durata di 10-13 giorni per ogni episodio e ricadute ogni 3,5 mesi. Gli episodi si presentano più rapidamente nei pazienti a esordio infantile. Durante gli episodi, tutti i pazienti presentano ipersonnia (con periodi di sonno che durano dalle 15 alle 21 ore al giorno), deficit cognitivo (apatia, confusione, lentezza e amnesia) e sensazione di fallimento (aria trasognata con percezione alterata). Meno frequentemente, i pazienti presentano iperfagia (66% dei pazienti), ipersessualità (53% dei pazienti, soprattutto gli uomini), ansia, disturbi umorali o compulsivi e depressione (53% dei pazienti, soprattutto gli uomini). Il sonno, l'attenzione, l'umore e le abitudini alimentari sono normali tra gli episodi, anche se i pazienti affetti da KLS presentano un aumento dell'indice di massa corporea. Il decorso medio della malattia è di 8-14 anni, ma è più lungo negli uomini, nei pazienti affetti da ipersessualità e quando l'esordio si presenta dopo l'età di 20 anni. I fattori di suscettibilità identificati recentemente comprendono i problemi perinatali e dello sviluppo. Il clustering familiare (il 5% dei casi riguarda famiglie multiplex che fanno ipotizzare una trasmissione autosomica recessiva) e un possibile effetto fondatore tra gli ebrei supportano la responsabilità di alcuni fattori genetici di suscettibilità. È stata osservata l'associazione tra KLS e la positività a HLA-DQ2 in una piccola serie non replicata in un gruppo più ampio di campioni indipendenti. Non esiste una storia familiare per i disturbi neuropsichiatrici. Nel 10% dei casi, la KLS è secondaria a varie condizioni genetiche, infiammatorie, vascolari o paraneoplastiche. In questi casi, i pazienti sono più anziani e presentano episodi più frequenti e lunghi, ma i sintomi clinici, il decorso della malattia e la risposta al trattamento sono simili a quelli dei casi primari. Sono irrilevanti i dati dell'imaging cerebrale strutturale, del liquido cerebrospinale e dei marker sierologici di infiammazione. Il rallentamento dell'EEG è presente nel 70% dei casi durante gli episodi, senza attività epilettica. La struttura del sonno varia dall'ipersonnia armoniosa a uno stato di ipoveglia con un'efficienza bassa del sonno. La scintigrafia cerebrale mostra un'ipoperfusione, in particolare focalizzata nelle aree talamica, ipotalamica e frontotempo-

rale, in particolare se confrontata con le immagini ottenute nei periodi tra gli episodi. I pazienti generalmente mostrano una risposta scarsa al trattamento farmacologico. Hanno effetti marginali alcuni stimolanti (il litio, il valproato, ma non la carbamazepina) e stabilizzanti dell'umore (l'amantadina e, più raramente, il modafinil o le anfetamine). La KLS è una malattia disabilitante e dagli aspetti oscuri. Fino a che la causa non sarà identificata, la presa in carico della malattia dovrebbe essere primariamente supportiva ed educativa. *Autore: Dott. I. Arnulf (agosto 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Klein-Waardenburg

Vedere: Sindrome di Waardenburg, tipo 3

Sindrome di Klinefelter

ORPHA484

La sindrome di Klinefelter (SK) definisce un gruppo di anomalie cromosomiche in cui vi è almeno un extracromosoma X rispetto al cariotipo maschile normale 46,XY. L'aneuploidia 47,XXY è l'anomalia dei cromosomi sessuali più frequente, con una prevalenza di 1/500 maschi. Sono state descritte anche altre aneuploidie dei cromosomi sessuali, anche se la loro frequenza è estremamente più bassa: 48,XXYY e 48,XXXYY in 1/17.000-1/50.000 nati maschi, 49,XXXXY in 1/85.000-1/100.000 nati maschi. Inoltre, sono stati descritti anche maschi 46,XX, nei quali la sindrome è dovuta a una traslocazione di parte del cromosoma Y (compresa la regione della determinazione del sesso, SRY) sul cromosoma X durante la meiosi paterna. Gli effetti sulle caratteristiche fisiche e sullo sviluppo fisico e cognitivo aumentano con il numero degli X in soprannumero, ognuno dei quali si associa a una riduzione media del quoziente intellettivo (QI) di 15-16 punti, con un maggiore interessamento del linguaggio, in particolare di quello espressivo. L'esame del cariotipo standard è necessario per confermare la diagnosi. Se la diagnosi non viene posta nel periodo prenatale, i maschi 47,XXY possono presentare diversi segni clinici sfumati in rapporto all'età. Nell'infanzia, il cariotipo 47,XXY può essere diagnosticato nel corso della valutazione di una ipospadia, di un pene ipoplastico, di un criptorchidismo o di un ritardo psicomotorio. I bambini in età scolare possono presentare ritardo del linguaggio, difficoltà di apprendimento o disturbi comportamentali. I bambini più grandi o gli adolescenti possono essere diagnosticati nel corso di una valutazione endocrinologica per un ritardo dello sviluppo puberale o per uno sviluppo incompleto, con habitus eunucoide, ginecomastia e ipoplasia dei testicoli. Gli adulti spesso vengono valutati per infertilità o per tumori maligni del seno. La terapia sostitutiva con androgeni può essere instaurata alla pubertà (intorno ai 12 anni) e la dose può essere aumentata fino a ottenere una concentrazione sierica, adeguata per l'età, di testosterone, estradiolo, ormone follicolo-stimolante (FSH) e luteinizzante (LH). *Autori: Dott. J. Vissotsak e Prof J.M. Graham Jr. (ottobre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y mediante QF-PCR

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y mediante QF-PCR

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)

Dr. CAPONE Lucia

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y mediante QF-PCR

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA

Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Associazioni

UNITASK - Unione Italiana Sindrome di Klinefelter - ONLUS

Klinefelter Italia - ONLUS

Klinefelter Club

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Sindrome di Klippel-Trenaunay-Weber

Vedere: Sindrome angio-osteoperitrofica

Sindrome di Knobloch

ORPHA1571

MIM: 267750

La sindrome di Knobloch (SK) è caratterizzata da degenerazione maculare e vitreo-retinica ed encefalocele occipitale. La prevalenza esatta non è nota, ma fino a oggi sono stati descritti meno di 30 casi. La SK è caratterizzata da miopia grave a esordio precoce (che di solito si manifesta nel primo anno di vita), degenerazione vitreo-retinica con distacco della retina, anomalie maculari ed encefalocele medio-facciale (in particolare, nella regione occipitale). È frequente la predisposizione all'idrocefalo. Le patologie oculari sono variabili e possono comprendere la cataratta congenita, le anomalie dell'iride e la sublussazione del cristallino. Sono state descritte numerose anomalie extraoculari: vasi linfatici anomali nel polmone, pervietà del dotto arterioso, arteria ombelicale unica, stenosi pilorica, sella nasale piatta, ipoplasia della porzione media del viso, epicanto bilaterale, destrocardia, iperestensibilità articolare, anomalie delle pliche palmarì, duplicazione monolaterale del sistema collettore del rene. L'epilessia è stata osservata in singoli casi. L'intelligenza è normale. La SK è trasmessa come carattere autosomico recessivo. La sindrome è clinicamente e geneticamente eterogenea con tre forme definite, KNO1, KNO2 e KNO3. KNO1 è dovuta alle mutazioni inattivanti del gene del collagene XVIII-endostatina (COL18A1) mappato sul cromosoma 21q22.3. La forma KNO2 è stata identificata quando è stato escluso il linkage con il locus KNO1 in una famiglia osservata in Nuova Zelanda. Recentemente, è stato mappato sul cromosoma 17q11.2 un nuovo tipo di SK (KNO3). La diagnosi si basa sulle anomalie oculari e sull'encefalocele occipitale (rilevato dalla tomografia computerizzata e dall'imaging mediante risonanza magnetica). La diagnosi differenziale si pone con le sindromi di Stickler, Wagner, Marshall, Meckel e HARD (si vedano questi termini). La presa in carico dei sintomi oculari richiede l'assistenza di uno specialista della retina/oftalmologo. Le modalità di trattamento comprendono la correzione chirurgica del distacco della retina, la profilassi nei confronti della patologia vitreo-retinica e la terapia fotodinamica. L'encefalocele deve essere trattato con interventi chirurgici, che hanno lo scopo di reintegrare l'anatomia normale, con il riparo delle anomalie della dura madre, delle ossa e della cute. I segni oculari nella SK sono gravi e progressivi ed esitano costantemente in cecità bilaterale in giovane età. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Knobloch-Layer

Vedere: Sindrome di Knobloch

Sindrome di Kohlschutter-Tonz

Vedere: Sindrome amelo-cerebro-ipodrotica

Sindrome di Kousseff

ORPHA2351

MIM: 192430

La sindrome di Kousseff è caratterizzata dall'associazione tra cardiopatia troncoconale, mielomeningocele e dismorfismi craniofacciali, simili a quelli osservati nella monosomia 22q11 (si veda questo termine). Sono stati descritti solo cinque casi. Nella maggior parte dei casi descritti l'identificazione mediante FISH di una delezione 22q11.2 indica che questa sindrome fa parte dello spettro fenotipico della monosomia 22q11. Tuttavia, l'assenza della delezione 22q11.2 in un paziente che presenta mielomeningocele, tetralogia di Fallot, microcefalia, idrocefalo, ipoplasia del corpo calloso e ritardo moderato dello sviluppo lascia aperta la possibilità che la sindrome di Kousseff rappresenti una malattia genetica distinta. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Koussef-Nichols

Vedere: Sindrome di King-Denborough

Sindrome di Kowarski

Vedere: Nanismo da difetto dell'ormone della crescita

Sindrome di Kozlowski-Massen

Vedere: Displasia mesomelica - fossette cutanee

Sindrome di Krasnow-Qazi

Vedere: Cardiomiopatia - cataratta - anomalie spondilopelviche

Sindrome di Kudo-Tamura-Fuse

ORPHA2354

La sindrome di Kudo-Tamura-Fuse è caratterizzata dall'anomalia di Dandy-Walker, associata a fibrosi epatica congenita e displasia cistica renale. È stata descritta in 2 neonati prematuri non consanguinei. L'etiologia non è nota, ma è probabile che la sindrome abbia una base genetica. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Kumar-Levick

ORPHA2355

MIM: 106990

Questa sindrome è caratterizzata da displasia o agenesia delle unghie, pollici digitalizzati, lunghi e tozzi, camptodattilia e agenesia di alcune dita della mano. È stata descritta in una famiglia con più soggetti affetti su 5 generazioni. Le radiografie mostravano ipoplasia e/o agenesia dei metacarpi, dei metatarsi e delle falangi distali. La trasmissione è autosomica dominante. Alcuni autori suggeriscono che questa malattia corrisponda alla sindrome di Cooks (si veda questo termine). *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Kurczynski-Casperson

Vedere: Aurocefalosindattilia

Sindrome di Ladda-Zonana-Ramer

Vedere: Contratture - displasia ectodermica - labiopalatoschisi

Sindrome di Langer-Giedion

ORPHA502

MIM: 150230

La sindrome di Langer-Giedion o sindrome trico-rino-falangea tipo 2 è caratterizzata da deficit cognitivo, associato a varie anomalie, compresa la cute ridondante, le esostosi cartilaginee multiple, la facies caratteristica e le epifisi falangee a "cono". La gravità e il numero di queste anomalie variano nei diversi pazienti. I dismorfismi facciali comprendono il naso globoso, il filtro ampio e prominente, il labbro superiore sottile, le orecchie a "cavolfiore", i capelli radi e l'ipoplasia mandibolare. Sono stati descritti anche ritardo di crescita, microcefalia, ipotonia e problemi uditivi. Le esostosi si localizzano prevalentemente sulle estremità delle ossa lunghe e possono causare dolore, rigidità funzionale o deformazione. Le esostosi e le epifisi a "cono" compaiono nei primi 5 anni di vita, quando sono anche frequenti le infezioni delle vie respiratorie. La prevalenza non è nota. Si trasmette come carattere autosomico dominante, ma sono stati descritti soprattutto casi sporadici. È causata dalla microdelezione del cromosoma 8q23.3-q24.13, che porta alla perdita di almeno due geni: TRPS1 e EXT1. La sindrome di Langer-Giedion viene differenziata dalla sindrome trico-rino-falangea tipo 1 in base alla presenza delle esostosi. La precocità della diagnosi è fondamentale, ai fini della consulenza genetica alle famiglie e per garantire il follow-up ortopedico e la gestione dei problemi della crescita e dell'udito. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2006)*.

Laboratori**Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Langer-Giedion**

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Langer-Giedion

Ospedali Riuniti di Bergamo, BERGAMO
Dr. FACCHINETTI Barbara, Dr. GIUSSANI Ursula

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Langer-Giedion

Istituto Auxologico Italiano, MILANO
Dr. BESOZZI Marco, Dr. GIARDINO Daniela

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Langer-Giedion

Università degli Studi di Milano, MILANO
Dr. MARTINOLI Emanuela, Pr. RIVA Paola

Diagnosi citogenetica della sindrome di Langer-Giedion

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Langer-Giedion

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Langer Giedion

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Langer-Giedion

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE
Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi molecolare della sindrome di Langer-Giedion (gene TRPS)

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)
Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Langer-Giedion

Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. MATTINA Teresa, Pr. PAVONE Lorenzo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Langer-Giedion

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Associazioni

Fedra ONLUS
SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Sindrome di La Peyronie

ORPHA2870

MIM: 171000

La sindrome di La Peyronie (PD) è stata descritta per la prima volta nel 1743 da François de La Peyronie. Si tratta di una malattia del tessuto connettivo, che interessa la tunica albuginea dei corpi cavernosi. Dopo uno stadio infiammatorio iniziale, l'infiltrato cellulare viene gradualmente sostituito dalla fibrosi focale, ricca in collagene tipo I e II, che esita nella formazione di placche, con perdita di elasticità e deformazione del pene durante l'eruzione. I segni clinici associano parestesie di gravità variabile, erezione dolorosa, curvatura e rigidità del pene e disfunzione erettile. La patogenesi non è nota. L'associazione frequente con l'HLAB27 evoca un'etiologia infettiva, che causerebbe una reazione crociata autoimmune. I microtraumatismi ripetuti del pene durante il rapporto sessuale sembrano favorire l'insorgenza dei fenomeni infiammatori. L'ipotesi immunologica suggerisce un'alterazione autoimmune del tessuto connettivo, simile a quella implicata nell'origine di altre malattie del connettivo. La diagnosi viene posta soprattutto in base al quadro clinico, che è dominato dalla disfunzione erettile. L'ecografia del pene o l'imaging con risonanza magnetica integrano la valutazione morfologica delle placche e evidenziano la presenza di calcificazioni. L'incidenza annuale della PD varia tra 0,3 e 3%, con una prevalenza di 388 casi per 100.000 abitanti. La frequenza, bassa prima dei 40 anni, aumenta progressivamente, con un picco intorno ai 60 anni. Anche se benigna, la prognosi funzionale della PD è infausta. Le tecniche chirurgiche, che hanno lo scopo di correggere la deformazione del pene, danno risultati soddisfacenti in circa il 75% dei casi. Altri metodi terapeutici conservativi, come la terapia con vitamina E e le iniezioni locali di corticosteroidi, sembrano produrre risultati incoraggianti. *Autore: Dott. C. Henegar (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Laron

ORPHA633

MIM: 262500

La sindrome di Laron è una malattia congenita, caratterizzata da statura molto bassa associata a livelli normali o elevati dell'ormone della crescita (GH) e livelli bassi del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1), che non aumentano dopo somministrazione di GH esogeno. La malattia è stata descritta in più di 250 casi ed è più frequente nelle popolazioni ebraiche o del Mediterraneo. I due sessi sono interessati in uguale misura. La crescita intrauterina e i parametri auxologici alla nascita sono inferiori alla norma. La crescita postnatale è rallentata e di solito sproporzionata, con un'età ossea ritardata; la statura adulta varia da -3 a -12 DS. Lo sviluppo motorio è ritardato a causa della diminuzione della massa muscolare. I neonati spesso presentano ipoglicemia e micropene. La pubertà è spesso ritardata. Sono comuni i dismorfismi facciali con fronte alta e prominente, orbite infossate, sella nasale ipoplasica e micrognazia. Durante l'infanzia i capelli possono essere radi. Sono spesso presenti obesità, ritardo dell'eruzione dei denti, voce acuta, ossa e cute sottili e diminuzione della sudorazione. I pazienti a volte presentano sclere blu e degenerazione dell'anca. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene GHR (5p14-p12). Le mutazioni che interessano il dominio extracellulare del recettore dell'ormone della crescita causano una diminuzione dei livelli della proteina legante l'ormone della

crescita (GHBP, strutturalmente identica al dominio extracellulare di GHR) e una produzione anomala di IGF-1. La trasmissione è autosomica recessiva. È stato descritto un fenotipo di sindrome di Laron-simile associato a immunodeficienza, da disfunzione genica di STAT5b (signal transducer and activator of transcription 5b; deficit di STAT5b). È stata osservata una mutazione di STAT5B in un paziente affetto da sindrome di Laron tipica. La diagnosi si basa sul quadro clinico e biologico. I test ormonali rivelano livelli normali o aumentati di GH e bassi livelli di IGF-1, che non aumentano dopo somministrazione di GH esogeno. I livelli di GHBP sono bassi in presenza di mutazioni del dominio extracellulare di GHR e normali nel caso di mutazioni del dominio intracellulare. È necessario effettuare indagini genetiche per ottenere una diagnosi eziologica precisa. Le diagnosi differenziali si pongono con il deficit grave dell'ormone della crescita (GHD), il ritardo della crescita da resistenza all'IGF-1 (si veda questo termine), il deficit di IGF-1 secondario di solito a problemi alimentari o a malattie pediatriche croniche. La consulenza genetica deve essere offerta ai genitori dei soggetti affetti prima di una successiva gravidanza, per informarli sui rischi e sui possibili metodi diagnostici. La presa in carico ha lo scopo di facilitare la crescita e prevede un trattamento con iniezioni sottocutanee quotidiane di mecasemina, IGF-1 umano ricombinante e una dieta con un adeguato apporto calorico. È necessario ricorrere a pasti ravvicinati per evitare l'ipoglicemia. Nell'agosto 2005, la mecasemina ha ottenuto dall'Unione Europea la designazione di farmaco orfano. Non esiste un trattamento in grado di guarire o prevenire la malattia. La prognosi sembra essere buona, anche se con l'avanzare degli anni i pazienti possono presentare obesità, ipercolesterolemia e un elevato rischio di fratture a causa dell'osteopenia. *Autore: Prof. J. Léger (novembre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Laron (gene GHR)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilia, Pr. CICOGNANI Alessandro

Diagnosi molecolare della sindrome di Laron

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Diagnosi molecolare della sindrome di Laron (gene GHR)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare della sindrome di Laron

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio - Università "Magna Graecia" di Catanzaro, CATANZARO

Dr. BONAPACE Giuseppe, Dr. CONCOLINO Daniela,

Dr. MORICCA Maria Teresa

Diagnosi molecolare della sindrome di Laron

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele,

Dr. SAVOLDI Gianfranco

Sindrome di Larsen

ORPHA503

MIM: 150250

La sindrome di Larsen (SL) è una malattia genetica rara, caratterizzata da lussazione congenita poliarticolare, iperlassità ligamentosa e facies peculiare (radice del naso schiacciata, ipertelorismo e, occasionalmente, palatoschisi). La ridotta rigidità delle vie aeree superiori può causare problemi respiratori. La prevalenza è di 1/100.000 nati. Sono stati descritti più di 40 bambini affetti nell'Isola di Reunion (incidenza di 1/1.500 nati). La trasmissione può essere autosomica dominante o recessiva. La forma dominante e, probabilmente, anche alcuni casi sporadici, sono dovuti a mutazioni nel gene FLNB (localizzato sul cromosoma 3p14.3), che codifica per la filamina B. La presa in carico è individualizzata e comprende trattamenti ortopedici, interventi chirurgici multipli, ventilazione assistita o ossigenoterapia, logopedia e fisioterapia. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Lassueur-Graham-Little

ORPHA505

La sindrome di Lassueur-Graham-Little associa alopecia cicatriziale progressiva a piccole placche confluenti del cuoio capelluto tipo lichen follicolare, con cheratosi follicolare, interessamento delle ciglia e delle sopracciglia e la caduta non cicatriziale dei peli ascellari e pubici. Le placche del cuoio capelluto sono atrofiche e cicatriziali al centro, eritematose e squamose in periferia, dove si manifesta cheratosi follicolare, quando la malattia è in fase evolutiva. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Laurence-Moon

ORPHA2377

MIM: 245800

La sindrome di Laurence-Moon (SLM) è caratterizzata da sintomi neurologici progressivi, oftalmologici ed endocrini, che evolvono verso una grave disabilità. La prevalenza non è nota. I segni neurologici comprendono il deficit cognitivo e l'ataxia, che evolve in paraplegia spastica progressiva prima dell'inizio dell'età adulta. I segni oftalmologici consistono in una lesione a chiazze della retina, correlata al suo assottigliamento (retinita pigmentosa), che evolve verso l'atrofia ottica e, in seguito, porta a cecità. È presente alla nascita un ipogonadismo da ipogonadismo ipogonadotropo. È stato descritto ritardo della crescita. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo e in alcuni pazienti sono state identificate mutazioni nel gene BBS5 (responsabile della sindrome di Bardet-Biedl, SBB) e nel gene MKKS (responsabile della sindrome di McKusick-Kaufman). La differenza tra la SBB e la SLM non è del tutto chiara. L'assenza di obesità nella SLM e la presenza di polidattilia nella SBB permettono di distinguere le due malattie, ma la comparsa di questi due segni nella SBB è variabile. La SLM, come la sindrome di McKusick-Kaufman, potrebbe rappresentare una variante della SBB ma, dato che non sono stati effettuati test sui pazienti affetti da SLM nella fase iniziale, i rapporti tra queste malattie non sono ancora chiari. Non è disponibile nessun trattamento efficace per la SLM e la presa in carico è basata solo su interventi di supporto. *Autore: team editoriali di Orphanet (aprile 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Laurin-Sandrow

ORPHA2378

MIM: 135750

La sindrome di Laurin-Sandrow (SLS) è caratterizzata da polisindattilia completa delle mani, piedi a specchio e anomalie nasali (ipoplasia delle ali e columella corta), spesso associati a duplicazione ulnare e/o fibulare (a volte agenesia tibiale). È stata descritta in meno di 20 casi. Sono stati riportati anche alcuni casi con gli stessi segni clinici in assenza dei difetti nasali. Potrebbe trattarsi della stessa malattia. L'eziologia della SLS non è nota. Sono state suggerite diverse modalità di trasmissione. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Lawrence

Vedere: Lipodistrofia generalizzata acquisita

Sindrome di Lawrence-Seip

Vedere: Lipodistrofia generalizzata acquisita

Sindrome di Laxova-Opitz

Vedere: Parkinsonismo a esordio precoce - deficit cognitivo

Sindrome di Leichtman-Wood-Rohn

Vedere: Sindrome oculo-cerebro-cutanea

Sindrome di Leigh

ORPHA506

MIM: 161700

La sindrome di Leigh, o encefalomiopatia subacuta necrotizzante, è una malattia neurologica progressiva definita da specifici segni neuropatologici secondari a lesioni del tronco encefalico e dei gangli della base. La prevalenza alla nascita è di circa 1/36.000. L'esordio dei sintomi avviene entro i primi 12 mesi ma, in rari casi, la malattia si manifesta nel corso dell'adolescenza o all'inizio della vita adulta. I primi sintomi più comuni sono la mancata acquisizione delle tappe dello sviluppo motorio, l'ipotonia con incapacità di reggere il capo, il vomito ricorrente e i disturbi motori. Spesso i segni piramidali ed extrapiramidali, il nistagmo, i disturbi del respiro, l'oftalmoplegia e la neuropatia periferica compaiono più tardi, mentre l'epilessia non è frequente. La sindrome di Leigh è eterogenea a livello eziologico ma appare secondaria a un difetto della produzione aerobica di energia, ad esempio un difetto del complesso della piruvato deidrogenasi o un deficit della via metabolica della fosforilazione ossidativa. La maggior parte delle mutazioni si localizza nel genoma nucleare. I geni-malattia identificati finora codificano per una delle subunità del complesso della piruvato deidrogenasi (PDH) o per una delle subunità dei complessi I e II della catena respiratoria o per una proteina coinvolta nell'assemblaggio del complesso IV. Tuttavia, il 10-30% dei pazienti possiede mutazioni mitocondriali, spesso 8993T>G o 8993T>C, del gene MTATP6, che codifica per una subunità dell'ATP sintasi. Queste persone si presentano in consulenza per sindrome di Leigh a trasmissione materna (MILS) e hanno mutazioni nel DNA mitocondriale (oltre 95% delle cellule). La presenza della mutazione in una percentuale più bassa delle cellule si associa a un fenotipo più lieve, come la sindrome NARP (atassia neurogena e retinite pigmentosa). In una percentuale dei pazienti l'origine genetica della malattia non è identificata, nonostante la presenza a volte di un difetto biochimico specifico. Nella maggior parte dei casi, la trasmissione è autosomica recessiva. Tuttavia, i difetti della PDH secondari ad anomalie della subunità E1-alfa si trasmettono come mutazioni legate all'X e le mutazioni mitocondriali si trasmettono per via materna. La diagnosi si basa sull'imaging cerebrale che evidenzia la localizzazione specifica delle lesioni nel tronco encefalico e nei gangli della base, spesso associate a leucodistrofia e atrofia cerebrale. I livelli del lattato sono aumentati nel liquido cerebrospinale e spesso anche nel sangue. La diagnosi eziologica si basa sulle analisi biochimiche di un difetto della produzione energetica. L'attività della piruvato deidrogenasi si misura sui leucociti o sui fibroblasti cutanei in coltura, mentre lo studio della fosforilazione ossidativa viene eseguito sulle cellule muscolari o epatiche. La consulenza genetica si basa sulla eventuale identificazione della causa della malattia. La diagnosi prenatale è possibile nei casi in cui sia stato identificato il difetto in un gene nucleare. È più difficile quando è interessato un gene mitocondriale, a causa dell'eteroplasma (coesistenza di mitocondri con genoma alterato e mitocondri normali). Quando si identifica solo il difetto biochimico, la diagnosi prenatale si complica, per le difficoltà tecniche nell'analisi biochimica sugli amniociti e la possibilità che queste cellule non esprimano lo stesso difetto identificato sui fibroblasti. Non è disponibile un trattamento specifico. È stata proposta la terapia con alcune vitamine o cofattori, compresa la vitamina B1 (tiamina), la vitamina B2 (riboflavina) e il coenzima Q10, che possono essere

somministrati in modo sistematico. La loro efficacia dipende dal difetto di base. È stata proposta una dieta chetogenica per i pazienti con deficit di piruvato deidrogenasi. La prognosi non è buona e l'aspettativa di vita è ridotta a pochi anni nella maggior parte dei casi. *Autore: Dott. A. Lombès (luglio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Leigh

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Diagnosi biochimica della sindrome di Leigh

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede Bicocca, MILANO
Dr. GARAVAGLIA Barbara, Dr. ZEVIANI Massimo

Diagnosi molecolare delle malattie mitocondriali

Università degli Studi di Pisa, PISA
Pr. SICILIANO Gabriele

Diagnosi molecolare della sindrome di Leigh

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig.ra DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Sindrome di Leigh a eredità materna

Vedere: Sindrome NARP/MILS

Sindrome di Leigh, tipo Franco-Canadese

Vedere: Malattia di Saguenay-Lac-St. Jean da deficit di citocromo ossidasi

Sindrome di Leigh, tipo Saguenay-Lac-St. Jean

Vedere: Malattia di Saguenay-Lac-St. Jean da deficit di citocromo ossidasi

Sindrome di Leisti-Hollister-Rimoin

Vedere: Sindrome Floating-Harbor

Sindrome di Lejis

ORPHA140936

MIM: 608290

La sindrome di Lejis è caratterizzata dall'associazione tra displasia ectodermica (ipotricosi e ipoidrosi) e acanthosis nigricans. Finora sono stati descritti solo otto casi. Altri segni clinici sono l'ipercheratosi palmoplantare, la distrofia dello smalto, il deficit cognitivo e l'ipodonzia. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Le Merrer

Vedere: Sindrome 3M

Sindrome di Lennox-Gastaut

ORPHA2382

La sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) fa parte del gruppo delle encefalopatie epilettiche gravi dell'infanzia. L'incidenza è stimata in 1/1.000.000/anno e la prevalenza in 15/100.000. La LGS rappresenta il 5-10% dei pazienti epilettici e l'1-2% di tutti i casi di epilessia infantile. Questa malattia, definita anche epilessia generalizzata criptogenica o sintomatica, è caratterizzata da tre sintomi: crisi epilettiche multiple (assenze atipiche, convulsioni assiali toniche e cadute atoniche o miocloniche improvvisate); onde lente diffuse intercriptiche all'elettroencefalogramma durante la veglia <3 Hz, picchi ritmici rapidi (10 Hz) durante il sonno; lieve ritardo mentale associato a disturbi della personalità. La malattia esordisce tra i 2 e i 7 anni. La sintomatologia clinica più caratteristica consiste in convulsioni toniche (17-92%), convulsioni atoniche (26-56%) e assenze atipiche (20-65%). I sintomi nelle forme criptogeniche (20-30%) si manifestano in assenza di una precedente storia o di patologie cerebrali, mentre i casi sintomatici (30-75%) si associano a un danno cerebrale preesistente. Nelle forme criptogeniche, i sintomi compaiono in assenza di precedenti familiari o di patologie cerebrali. I casi sintomatici si associano ad asfissia perinatale, sclerosi tuberosa, postumi di meningoencefalite, displasia corticale, trauma cranico e, più raramente, tumori o malattie metaboliche. Sono stati descritti alcuni casi idiopatici (<5%). La diagnosi si basa sulla presenza di specifiche anomalie all'EEG. Devono essere poste in diagnosi differenziale tutte le epilessie con crisi brevi e frequenti (crisi epilettiche motorie minori), che si manifestano durante l'infanzia e in particolare le epilessie miocloniche, l'epilessia parziale atipica benigna dell'infanzia, le assenze epilettiche con componente atonica o tonica, la sindrome ESSES, la sindrome di Landau-Kleffner, l'epilessia multifocale grave, la sindrome di Rett, la sindrome di Angelman, la ceroidolipofuscinosi (si vedano questi termini). Il trattamento è difficile in quanto la LGS è di solito refrattaria alla terapia convenzionale. Alcuni nuovi farmaci antiepilettici (felbamato, lamotrigine, topiramato, levetiracetam) si sono dimostrati efficienti nel controllo delle convulsioni nella malattia. Il rufinamide ha ricevuto l'autorizzazione alla messa in commercio a livello europeo nel gennaio del 2007. La LGS è una delle più gravi sindromi epilettiche dell'infanzia ed è refrattaria al trattamento. Si associa frequentemente al ritardo mentale. Il tasso di mortalità è circa 5% e raramente è dovuto solo all'epilessia. Infatti, il decesso è causato dall'ictus o da episodi di male epilettico. *Autore: Prof. J. Campos-Castello (novembre 2007)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome di Léry-Weill

Vedere: Discondrosteosi di Léry-Weill

Sindrome di Lesch-Nyhan

ORPHA510

MIM: 300322

La sindrome di Lesch-Nyhan (LNS) è la forma più grave di deficit di ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HPRT), malattia ereditaria del metabolismo delle purine associata a sovrapproduzione di acido urico (UAO), deficit neurologici e alterazioni comportamentali. La prevalenza stimata tra i vivi è compresa tra 1/380.000 e 1/235.000. Generalmente, i maschi sono affetti e le femmine sono portatrici eterozigoti (di solito asintomatiche). I pazienti non presentano segni clinici caratteristici alla nascita. Il ritardo psicomotorio si evidenzia tra 3 e 6 mesi con ritardo nell'assunzione della posizione seduta e nel sostenere il capo, ipotonia e movimenti atetoidi. I

segni comuni all'esordio sono urine sabbiose nei pannolini o presenza di cristalli nelle urine con ostruzione del tratto urinario. I pazienti, di base ipotonicità, hanno grave distonia d'azione che può compromettere l'assunzione della stazione eretta o la marcia, e movimenti involontari (coreoatetosi, ballismo) associati a quelli volontari che aumentano con lo stress ma non si evidenziano a riposo. Sono frequenti disartria, disfagia e opistotono. Di solito i pazienti hanno un ritardo mentale da lieve a moderato. Al momento dell'eruzione dei denti si può manifestare autolesionismo ossessivo-compulsivo (morsicatura di labbra o dita), non dovuto a riduzione di sensibilità, che può essere associato o aggravato da condizioni di stress psicologico. Un comportamento aggressivo (spuntare, linguaggio offensivo) può essere diretto contro familiari o amici. L'anemia megaloblastica, anche grave, è una caratteristica clinica comune. Si può riscontrare anemia microcitica. L'UAO può provocare infiammazione, artrite gottosa o calcolosi delle vie urinarie. L'insufficienza renale o l'acidosi sistemica sono rare. La LNS è data dalla completa assenza di HPRT, per mutazione del gene HPRT1 (Xq26). L'UAO è dovuta all'insufficiente recupero e all'aumentata sintesi di basi puriniche. Si ipotizza che l'anemia megaloblastica sia conseguenza dell'aumentato consumo di acido folico, ma non è responsiva a supplementi di folato. La causa dei sintomi neurologici e comportamentali è sconosciuta. Si pensa siano coinvolti alterazioni di diversi neurotrasmettitori ed effetti tossici di un eccesso di ipoxantina. La diagnosi si sospetta quando si riscontra un ritardo psicomotorio in un bambino con elevati livelli di acido urico nel sangue e nelle urine. L'attività enzimatica di HPRT, non dosabile nel sangue periferico e nelle cellule (eritrociti e fibroblasti), e l'analisi genetica molecolare confermano la diagnosi. Le diagnosi differenziali includono paralisi cerebrale, altre cause di ritardo mentale, distonie e autolesionismo tra cui l'autismo, la sindrome di Tourette e di Cornelia de Lange (si vedano questi termini), il ritardo mentale idiopatico e gravi tube psichiatriche. Qualora sia stata identificata la mutazione nella famiglia, è possibile la diagnosi prenatale con l'arniocentesi o con il prelievo dei villi coriali. La trasmissione è recessiva legata all'X ed è fondamentale la consulenza genetica. Il trattamento dell'UAO si basa sulla somministrazione di allopurinolo, sull'alcalinizzazione delle urine e sull'idratazione. È necessario regolare le dosi per evitare la calcolosi xantina. Non c'è terapia per le alterazioni neurologiche. La spasticità e le distonie possono essere trattate con benzodiazepine (diazolam, alprazolam) e inibitori dell'acido gamma aminobutirico. Si raccomandano riabilitazione fisica (per esempio per la gestione della disartria e della disfagia), adozione di dispositivi per la proteggere le mani, utilizzo di tutori per la marcia e gestione della postura per prevenire le deformità. L'automutilazione richiede restrizioni fisiche e trattamenti farmacologici (gabapentin e carbamazepina) e comportamentali. I pazienti possono morire per polmonite o complicanze dovute a calcolosi renale cronica e a insufficienza renale. *Autori: Dott. R.J. Torres e Dott. J.G. Puig (aprile 2010)*.

Associazioni

Associazione Malattie Rare "Mauro Baschirotto" - ONLUS
APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome di Leshima-Koeda-Inagaki

Vedere: Dismorfismi - bassa statura - sordità - pseudoermafroditismo

Sindrome di Levine-Critchley

Vedere: Neuroacantocitosi

Sindrome di Levy-Hollister

Vedere: Sindrome lacrimo-auricolo-dento-digitale

Sindrome di Lewandowsky-Lutz

Vedere: Epidermodisplasia verruciforme

Sindrome di Lewis-Pashayan

ORPHA2389

La sindrome di Lewis-Pashayan, o associazione tra labiopalatoschisi bilaterale completa e ectrodattilia postassiale delle mani e dei piedi, è stata descritta in 2 fratellastri nati da una donna fenotipicamente normale. La sorella più piccola presentava anche, come il padre biologico, tremori a eredità dominante (definiti anche tremori eredo-familiari). Dieci anni dopo è stato descritto un ragazzo brasiliano con ectrodattilia, labiopalatoschisi e orecchie dismorfiche. Il quadro clinico di questo paziente è molto simile a quello dei casi descritti nel 1981 da Lewis e Pashayan. L'assenza di displasia ectodermica esclude la sindrome EEC (ectrodattilia - displasia ectodermica - labiopalatoschisi). Non è al momento nota l'eziologia. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2005)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Lichtenstein

ORPHA2390

MIM: 246550

La sindrome di Lichtenstein è caratterizzata da infezioni frequenti associate a osteoporosi, tendenza a fratture e anomalie scheletriche. È stata descritta in 2 gemelli monozigoti. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Sindrome di Liddle

ORPHA526

MIM: 177200

La sindrome di Liddle è una forma rara e molto particolare di ipertensione arteriosa, a trasmissione autosomica dominante. È caratterizzata da ipertensione arteriosa grave con abbassamento del tasso del potassio plasmatico, nonché dei livelli di renina e di aldosterone. È molto sensibile alla somministrazione di diuretici quali l'amiloride o il triamterene. È dovuta a un'anomalia tubulare renale che provoca un'iperattività del canale epiteliale del sodio (ENaC). Questo canale è localizzato nella membrana apicale degli epitelii deputati al riassorbimento del sodio (tubulo renale, colon discendente, albero tracheo-bronchiale, ghiandole sudoripare). È composto da almeno tre subunità (alfa, beta, gamma). Le mutazioni responsabili della malattia sono tutte situate nella porzione C-terminale delle subunità beta e gamma, i cui geni sono localizzati in 16p13-p12. La maggior parte delle mutazioni porta all'inserimento di un codone di stop o a uno sfasamento nel modulo di lettura che genera una catena trunca a livello dell'estremità carbossi-terminale. Le altre sono mutazioni puntiformi localizzate a livello di una sequenza prolina-tirosina (PY) carbossi-terminale, altamente conservata tra le specie. Questa sequenza è responsabile del legame di EnaC con una proteina, definita Nedd4, che svolge un ruolo critico nell'endocitosi e nella degradazione del canale. Nella sindrome di Liddle l'assenza o la non-funzionalità della sequenza PY rende impossibile il legame della proteina Nedd4 con la subunità mutata. Ne risulta un turnover anomalo dei canali del sodio, con conseguente aumento del

loro numero a livello della membrana plasmatica, responsabile dell'eccessivo riassorbimento di sodio e causa di ipertensione arteriosa. L'amiloride è terapeuticamente efficace. *Autore: Prof. X. Jeunemaitre (ottobre 2001)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Li-Fraumeni

ORPHA524

MIM: 151623

La sindrome di Li-Fraumeni (LFS) è una malattia rara a trasmissione autosomica dominante che colpisce il soggetto giovane e consiste in una predisposizione a tumori diversi. La definizione storica e classica è basata su criteri familiari e si fonda sull'osservazione di un sarcoma in un soggetto di età inferiore a 45 anni, consanguineo di primo grado di una persona che abbia avuto un tumore (di qualsiasi tipo) prima dei 45 anni, o consanguineo di secondo grado di una persona che abbia avuto un tumore o un sarcoma prima dei 45 anni. L'incidenza di questa sindrome rara è difficile da stimare perché la sua definizione pone un problema di classificazione nosologica. I tumori più caratteristici sono gli osteosarcomi, i sarcomi dei tessuti molli, i tumori del seno nei soggetti giovani, le leucemie/linfomi, i tumori cerebrali e i tumori della corteccia surrenale; nulla impedisce, però, che si possano riscontrare tutti i tipi di tumore. In circa il 70% delle famiglie LFS è stata identificata una mutazione germinale del gene TP53, così come in alcune famiglie o pazienti sporadici suggestivi della sindrome, che non rientravano pienamente nei criteri. Una mutazione germinale del gene hCHK2 è stata descritta in rare famiglie. Il rischio di sviluppare un tumore in un soggetto portatore di una mutazione del gene TP53 è del 15% a 15 anni, dell'80% nelle donne a 50 anni e del 40% negli uomini della stessa età; la differenza significativa tra i due sessi si spiega quasi totalmente con il tumore del seno. Esiste un rischio elevato di un secondo cancro radioindotto. La consulenza genetica è delicata a causa dell'ampio spettro dei tumori e della loro comparsa a tutte le età, specialmente durante l'infanzia. Non sono efficaci specifiche misure di sorveglianza, eccetto che per il tumore al seno nelle donne dopo i 20 anni. *Autore: Dott. A. Chompret (novembre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Li-Fraumeni

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. BIANCHESSI Donata, Dr. FINOCCHIARO Gaetano,

Dr. GUZZETTI Sara

Diagnosi molecolare della sindrome di Li-Fraumeni

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, PISA

Dr. CALIGO Maria, Sig.ra FALASCHI Elisabetta

Diagnosi molecolare della sindrome di Li-Fraumeni (gene TP53)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA

Dr. PEDRINI Elena, Dr. SANGIORGI Luca

Diagnosi molecolare della sindrome di Li-Fraumeni (gene TP53)

IRST - Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei Tumori, MELDOLA (FC)

Dr. CALISTRI Daniele, Dr. DANESI Rita, Dr. ZAMPIGA Valentina

Diagnosi molecolare della sindrome di Li-Fraumeni

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome di Li-Fraumeni (gene TP53)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Diagnosi molecolare della sindrome di Li-Fraumeni

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI

Pr. RESTA Nicoletta

Diagnosi molecolare della sindrome di Li Fraumeni (gene TP53)

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)
Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi molecolare della sindrome di Li-Fraumeni (gene TP53)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi molecolare della sindrome di Li-Fraumeni (geni CHEK2 e TP53)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Sindrome di Lindsay-Burn

Vedere: Ritardo mentale legato all'X - psicosi - macrorchidismo

Sindrome di Lisker-Garcia-Ramos

Vedere: Neuropatia motoria periferica - disautonomia

Sindrome di Loeys-Dietz

Vedere: Sindrome dell'aneurisma aortico, tipo Loeys-Dietz

Sindrome di Lopes-Marques de Faria

Vedere: Ipotricosi - ritardo mentale, tipo Lopes

Sindrome di Lopez-Hernandez

ORPHA1532

MIM: 601853

La sindrome di Lopez-Hernandez, che rientra nelle sindromi neurocutanee, è caratterizzata da anomalie del cervello (romboencefalosinapsi), dei nervi cranici (anestesia del trigemino) e del cuoio capelluto (alopecia). Sono stati descritti 11 casi. Possono essere presenti craniostenosi, ipoplasia della parte mediana del viso, opacità corneali bilaterali, orecchie a basso impianto, bassa statura, ritardo mentale di media gravità e atassia. Inoltre, sono stati osservati iperattività, depressione, comportamento autoaggressivo e disturbo bipolare. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Louis-Bar

Vedere: Atassia - telangectasia

Sindrome di Lowe

ORPHA534

MIM: 309000

La sindrome di Lowe (sindrome oculo-cerebro-renale di Lowe, OCRL) è una malattia multisistemica, caratterizzata da anomalie dell'occhio, del sistema nervoso centrale e del rene. È una condizione rara, panetnica, legata all'X, con una prevalenza nella popolazione generale di circa 1/500.000. Alla nascita, sono presenti cataratta bilaterale e grave ipotonia. Nelle settimane o nei mesi successivi, si manifesta tubulopatia renale prossimale (tipo Fanconi) e il quadro oculare può complicarsi per l'insorgenza di glaucoma o di cheloidi. Durante l'infanzia, è evidente il ritardo psicomotorio, mentre nel corso dell'adolescenza prevalgono i disturbi comportamentali e si sviluppano le complicanze renali. La patologia è causata da mutazioni del gene OCRL1, localizzato sul cromosoma Xq26.1, che codifica per l'enzima dell'apparato trans-Golgi fosfatidilinositolo (4,5) bisfosfato-5-fosfatasi (PtdIns[4,5]P2). Sono disponibili, per la conferma della diagnosi e la diagnosi prenatale della malattia, sia il test enzimatico che il test molecolare. La terapia si basa

sull'estrazione della cataratta, il controllo del glaucoma, la psicomotricità e la logopedia, l'uso di farmaci idonei a correggere i disturbi comportamentali e il trattamento dell'acidosi tubulare e della patologia ossea, con bicarbonato, fosfato, potassio e acqua. L'aspettativa di vita raramente supera i 40 anni. *Autore: Dott. M. Loi (maggio 2006)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome di Lowe (gene OCRL1)**

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Pr. MELIS Maria Antonietta

Diagnosi molecolare della sindrome di Lowe

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Associazioni

ASL8 - Associazione Italiana Sindrome di Lowe - ONLUS

Sindrome di Lowry-Wood

Vedere: Displasia epifisaria - microcefalia - nistagmo

Sindrome di Lowry-Yong

Vedere: Labiopalatoschisi - sordità - lipoma sacrale

Sindrome di Lubinsky

ORPHA2410

MIM: 240950

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra ipogonadismo ipergonadotropo e cataratta a esordio nell'adolescenza. È stata descritta in 3 fratelli appartenenti a una famiglia consanguinea. È probabile una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Lubs-Arena

Vedere: Ritardo mentale legato all'X, tipo Lubs

Sindrome di Lujan-Fryns

Vedere: Ritardo mentale legato all'X - habitus Marfanoide

Sindrome di Lutz-Richner-Landolt

Vedere: Anomalie delle vie biliari - insufficienza renale

Sindrome di Lyell

ORPHA537

La sindrome di Lyell è una forma estesa di necrolisi epidermica tossica (si veda questo termine) caratterizzata dalla distruzione e dal distacco dell'epitelio cutaneo e delle membrane mucose che interessano più del 30% della superficie corporea. L'incidenza annuale della sindrome di Lyell è di 1/1.000.000. La sindrome di Lyell può essere causata da un'allergia a un farmaco e, raramente, da infezioni o essere secondaria ad un trapianto di midollo osseo. Nel 25-30% dei casi, la causa non è nota. I pazienti devono essere ricoverati in terapia intensiva o nei reparti per i grandi ustionati non appena venga sospettata la diagnosi. La prognosi non è favorevole (tasso di mortalità del 20-25%). *Autore: Prof. J.C. Roujeau (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Lynch

Vedere: Cancro non poliposico familiare del colon

Sindrome di Lynch-Lee-Murday

Vedere: Appendice caudale - sordità

Sindrome di Lyngtadaas

Vedere: Deficit di steroide deidrogenasi - anomalie dentali

Sindrome di Mackay-Shek-Carr

Vedere: Degenerazione retinica - microftalmia - glaucoma

Sindrome di Maffucci

ORPHA163634

MIM: 166000

La sindrome di Maffucci viene definita come displasia mesodermica non ereditaria rara caratterizzata da encondromatosi multipla associata a emangiomi dei tessuti molli. Sono stati descritti circa 250 casi. La sindrome di Maffucci interessa entrambi i sessi e non ha nessuna predisposizione geografica o etnica. La malattia di solito esordisce tra il 1° e il 5° anno di vita. Nel 25% dei casi, i sintomi clinici sono presenti alla nascita o compaiono nel primo anno. Nella sindrome di Maffucci, gli encondromi multipli consistono inizialmente in un allargamento benigno della cartilagine, che si presenta molto spesso a livello delle falangi e delle ossa lunghe, ma può localizzarsi anche in altre sedi. Possono manifestarsi come rigonfiamenti non dolorosi delle dita o con una frattura patologica e possono esitare in deformità significative. Le malformazioni capillari di solito si presentano sulle estremità distali sotto forma di noduli sottocutanei prominenti di colore blu, dalla forma irregolare, ma possono essere localizzati anche in altre sedi. Possono associarsi malformazioni linfatiche e venose. Le lesioni scheletriche e vascolari sono di solito asimmetriche e possono essere progressive. Circa il 30-40% degli encondromi evolve in condrosarcomi. La sindrome si associa ad altri tumori benigni o maligni (gozzo, adenoma paratiroideo, adenoma ipofisario, tumore surrenale, tumore ovarico, cancro della mammella, o astrocitoma). L'eziologia della sindrome di Maffucci non è del tutto nota. La malattia sembra associarsi alla displasia mesodermica nei primi anni di vita. Non è stata osservata una trasmissione familiare. La diagnosi si basa sul quadro clinico e radiologico. La principale diagnosi differenziale si pone con la malattia di Ollier (encondromatosi multipla non associata a emangiomi; si veda questo termine), che è dovuta alle mutazioni del gene PTHR1 (3p22-p21.1). La presa in carico si prefigge di alleviare i sintomi e di individuare precocemente i tumori maligni. Non è indicato il trattamento per i pazienti asintomatici. Sono necessari esami regolari da parte di un chirurgo ortopedico e di un dermatologo per valutare le lesioni scheletriche e le alterazioni cutanee. Le attese di vita sono di solito normali. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2009)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome di Malouf

Vedere: Cardiomiopatia dilatativa - ipogonadismo ipergonadotropo

Sindrome di Marden-Walker

ORPHA2461

MIM: 248700

Marden e Walker hanno descritto nel 1966 una neonata con blefarofimosi, contratture articolari, aracnodattilia e ritardo di

crescita e di sviluppo, morta di polmonite a 3 mesi. Dal 1966 sono stati riportati circa 30 casi di sindrome di Marden-Walker (MWS). I segni clinici della MWS si presentano soprattutto nel periodo neonatale e i sintomi più frequenti sono le contratture multiple congenite delle articolazioni, i dismorfismi come la faccia a "maschera", la blefarofimosi, la ptosi, la micrognazia, la schisi palatina o il palato ogivale, le orecchie a bassa attaccatura, l'aracnodattilia, la riduzione delle masse muscolari. Il decorso della malattia è caratterizzato da difetti di accrescimento e ritardo psicomotorio. Inizialmente descritta come sindrome, questa malattia è più probabilmente l'espressione fenotipica di varie malattie eterogenee e appartiene al gruppo 2 nella classificazione delle artrogriposi. La patogenesi non è nota. La diagnosi si basa solo sui criteri clinici. Il trattamento è solo sintomatico e richiede una presa in carico multidisciplinare (chinesiterapia, psicomotricità, ortofonia). *Autore: Dott. D. Héron (novembre 2003)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Marfan

ORPHA558

MIM: 154700

La sindrome di Marfan è una malattia sistemica del tessuto connettivo caratterizzata dalla combinazione variabile di manifestazioni cardiovascolari, muscoloscheletriche, oftalmiche e polmonari. La prevalenza è stimata in 1/5.000 casi e colpisce in ugual misura i maschi e le femmine. I sintomi possono comparire a qualsiasi età e variare in modo significativo anche tra i membri di una stessa famiglia. I sintomi cardiovascolari sono caratterizzati da: 1) dilatazione progressiva dell'aorta accompagnata da un aumento del rischio di dissezione aortica, con conseguenze sulla prognosi; la dilatazione aortica può evolvere in una valvola aortica difettosa; 2) insufficienza della valvola mitrale con possibili complicanze quali aritmia, endocardite o insufficienza cardiaca. Il coinvolgimento dell'apparato scheletrico è di solito il primo segno della malattia e può includere dolicoostenomia (eccessiva lunghezza delle estremità), larghezza, aracnodattilia, ipermobilità delle articolazioni, deformazioni scoliotiche, acetabulum protrusion, deformità del torace (pectus carinatum o excavatum), dolicocefalia dell'asse antero-posteriore, micrognatismo o ipoplasia maxillare. L'interessamento oftalmico comprende la miopia assiale, che provoca il distacco della retina e lo spostamento della lente (i segni caratteristici sono ectopia e lussazione). Le complicanze oculari, soprattutto l'ectopia lentis, possono portare a cecità. Sono anche riscontrabili i segni cutanei (smagliature), il rischio di pneumotorace e di ectasia durale. Nella grande maggioranza dei casi, la sindrome di Marfan è causata dalla mutazione del gene FBN1 (15q21) che codifica per la fibrillina-1, una proteina essenziale per i tessuti connettivi. Le forme secondarie sono dovute alle mutazioni nel gene TGFB2, localizzato sul cromosoma 3, che codifica per un recettore TGF-beta. La trasmissione è autosomica dominante. I casi sono sporadici. La diagnosi si basa sui segni clinici e sulla storia familiare. Tuttavia, a causa dell'estrema variabilità dei quadri clinici, può essere difficile stabilire la diagnosi. A sostegno sono stati quindi istituiti dei criteri diagnostici internazionali (Ghent criteria) basati sui segni clinici sia maggiori che minori. La diagnosi differenziale include la sindrome MASS, la sindrome di Shprintzen-Goldberg, il prolasso della valvola mitrale, la sindrome di Ehlers-Danlos e altre malattie che presentano aneurisma aortico, come la sindrome di Loeys-Dietz (si vedano questi termini). Esiste il 50% di possibilità per un soggetto affetto di trasmettere la mutazione responsabile della malattia. La diagnosi genetica prenatale è possibile per le famiglie in cui è stata identificata la mutazione responsabile della malattia. La gestione della patologia deve essere multidisciplinare, con la consulenza di diversi specialisti quali il cardiologo, il genetista, il reumatologo, l'oculista, il pediatra e il radiologo. La presa in carico deve avere come obiettivo la limitazione della dilatazione aortica (beta-bloccanti e riduzione dell'attività sportiva) e il monitoraggio regolare dell'aorta

(ecocardiogramma con cadenza annuale) allo scopo di sostituire la radice aortica prima che si verifichi la dissezione. Il ricorso alla chirurgia è consigliato per le anomalie scheletriche (stabilizzazione della colonna vertebrale in caso di scoliosi o correzione delle deformazioni toraciche) e oculari (intervento con laser o sostituzione della lente dislocata). La terapia è sintomatica. La prognosi dipende dal grado di coinvolgimento della vena aortica. Con un follow-up regolare ed una gestione adeguata della malattia, l'aspettativa di vita, che negli ultimi trent'anni è cresciuta di 30 anni, è quasi uguale a quella normale. *Autore: Prof. G. Jondeau (marzo 2010)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Marfan (gene FBN1)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. ARBUSTINI Eloisa

Associazioni

Associazione Italiana per la Lotta alla Sindrome di Marfan e Patologie Correlate
Associazione "Vittorio" per la Sindrome di Marfan e Malattie Correlate
Fedra ONLUS
Associazione Sindrome Marfan e Patologie Rare
UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Sindrome di Marinesco-Sjögren

ORPHA559

MIM: 248800

La sindrome di Marinesco-Sjögren (MSS) appartiene al gruppo delle atassie cerebellari autosomiche recessive. La prevalenza è probabilmente inferiore a 1 per milione. La malattia esordisce durante l'infanzia. I segni clinici sono l'atassia cerebellare, la cataratta congenita, il ritardo mentale e il ritardo dello sviluppo motorio. La disartria, il nistagmo, la debolezza muscolare e l'ipotonia sono comuni. L'areflessia si associa a neuropatia periferica demielinizzante. Alcuni pazienti mostrano episodi di rhabdomiolisi, in presenza di livelli sierici elevati, stabili o episodici, di creatinichinasi. Una caratteristica comune è l'ipogonadismo ipergonadotropo. Il quadro patologico del muscolo consiste in un'atrofia neurogena e in una miopatia con vacuoli cerchiatati. È presente anche atrofia corticale cerebellare, con cellule di Purkinje vacuolizzate o binucleate. È stato suggerito che la MSS con mioglobinuria e la CCFDN (cataratta congenita, dismorfismi facciali e neuropatia) siano sindromi alleliche, dato che entrambe mappano sul cromosoma 18qter. Al contrario, un locus per la MSS classica è stato assegnato al cromosoma 5q32 e sono state recentemente identificate mutazioni in SIL1, un gene che codifica per un fattore implicato nel corretto ripiegamento delle proteine. La perdita di funzione di SIL1 produce l'accumulo di proteine male ripiegate, che sono tossiche per la cellula. La diagnosi si basa sui sintomi clinici. Un esame oftalmologico permette di controllare la presenza di cataratta e la risonanza magnetica nucleare di evidenziare l'atrofia cerebellare, in particolare a livello del verme. Le biopsie muscolari non sono generalmente specifiche. Le famiglie, nelle quali viene individuata una mutazione, possono usufruire della diagnosi prenatale. Il trattamento è sintomatico. È spesso necessario rimuovere chirurgicamente la cataratta, per preservare la vista. In caso di ipogonadismo, è necessaria la terapia ormonale sostitutiva. È importante proporre la fisioterapia e l'ergoterapia. I pazienti sopravvivono a lungo, con disabilità di grado variabile. *Autore: Prof. F. Palau (giugno 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Marinesco-Sjögren (gene SIL1)

CNR, MANGONE (CS)
Dr. ANNESI Grazia

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Sindrome di Maroteaux-Lamy

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 6

Sindrome di Maroteaux-Le Merrer-Bensahel

Vedere: Osteocondromatosi carpotarsale

Sindrome di Maroteaux-Malamut

Vedere: Acrodisostosi

Sindrome di Maroteaux-Verloes-Stanescu

Vedere: Anadisplasia metafisaria

Sindrome di Marshall

ORPHA560

MIM: 154780

La sindrome di Marshall è una malattia multisistemica, caratterizzata da anomalie oculari, sordità neurosensoriale, anomalie craniofacciali e displasia ectodermica anidrotica. È stata descritta in circa 12 famiglie, ognuna delle quali con almeno due soggetti affetti. I pazienti presentano bassa statura, brachicefalia e dismorfismi (ipertelorismo, epicanico, radice nasale infossata, narici anteverse, appiattimento della parte media della faccia, filtro lungo, labbra grosse, micrognazia e, occasionalmente, palatoschisi con o senza sequenza di Pierre Robin). Gli incisivi superiori sono prominenti. Le alterazioni neurosensoriali comprendono ipoacusia, miopia, cataratta e altre anomalie oculari più rare, come la degenerazione vitreoretinica, il distacco della retina, il glaucoma e la lussazione del cristallino. I pazienti presentano anche un ispessimento della volta cranica, alterazioni dei seni frontali e calcificazioni intracraniche. I globi oculari appaiono grandi, probabilmente a causa della ridotta profondità dell'orbita. In alcuni casi, nella 4^a-5^a decade di vita compare un'osteoartrite sintomatica, che interessa le ginocchia e il tratto lombosacrale della colonna vertebrale, ipotricosi e ipoidrosi. La trasmissione è autosomica dominante. La sindrome è dovuta a mutazioni nel gene che codifica per il polipeptide alfa-1 del collagene XI (COL11A1), che mappa sul cromosoma 1p21. Il quadro radiologico è caratterizzato da ipoplasia delle ossa nasali e dei seni frontali, ipoplasia mascellare, ispessimento della volta cranica, calcificazioni intracraniche, restringimento degli spazi articolari e artropatia osteofitica, alle anche e alle ginocchia. La sindrome di Marshall è un'entità clinica distinta dalla sindrome di Stickler (si veda questo termine), sebbene queste condizioni condividano diverse caratteristiche cliniche. Nelle due sindromi sono state identificate mutazioni nel gene COL11A1; tuttavia nei pazienti con sindrome di Marshall non sono state identificate mutazioni nel gene COL2A1, presenti in alcuni casi di sindrome di Stickler. La diagnosi prenatale si basa sulla ricerca di mutazioni nel gene COL11A1. Il trattamento è sintomatico. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Marshall (gene COL11A1)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA
Dr. SANGIORGI Luca, Dr. SGARIGLIA Federica

Sindrome di Marshall con febbre periodica

ORPHA42642

La sindrome di Marshall con febbre periodica o sindrome PFAPA (febbre periodica, stomatite aftosa, faringite, adenite cervicale) è una malattia pediatrica, caratterizzata da episodi febbrili ricorrenti associati a sintomi a carico della testa e del collo. L'origine della sindrome, che può persistere per diversi

anni, non è nota. Nelle fasi di buona salute, i pazienti hanno uno sviluppo normale. La diagnosi differenziale si pone con altre malattie caratterizzate da febbri periodiche, come la tonsillite ricorrente, diverse malattie infettive, l'artrite giovanile idiopatica, la malattia di Behçet, la neutropenia ciclica, la febbre mediterranea familiare, la febbre irlandese familiare e la sindrome da iperglobulinemia D. Sono stati utilizzati diversi trattamenti con risultati incostanti: gli antibiotici, i farmaci antinfiammatori non steroidei, l'acido acetilsalicilico, la colchicina, i farmaci antivirali, gli steroidi, la cimetidina e la tonsillectomia. In base all'esperienza generale e all'analisi della letteratura, la chirurgia (tonsillectomia con o senza adenoidectomia) probabilmente garantisce i risultati migliori nella presa in carico della sindrome PFAPA. *Autori: Dott. M. Berlucchi e Dott. P. Nicolai (gennaio 2004)*.

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
AIFP - Associazione Italiana Febbri Periodiche

Sindrome di Marshall-Smith

ORPHA561

MIM: 602535

La sindrome di Marshall-Smith è una rara sindrome genetica, caratterizzata da alta statura ed età ossea avanzata. La prevalenza non è nota, ma sono stati descritti solo una trentina di casi. Alla sindrome si associano diversi segni dismorfici, comprese le bozze frontali, gli occhi prominenti, le sclere blu, le narici anteverse, la micrognazia. La sintomatologia clinica è grave, essendo presenti problemi di assorbimento del cibo, magrezza e suscettibilità alle infezioni respiratorie. I segni radiologici caratteristici sono l'età ossea avanzata e l'aspetto anomalo delle falangi, che appaiono corte e coniche. L'eziologia della sindrome non è nota, ma la sua sporadicità suggerisce una mutazione de novo dominante. La diagnosi si basa sulla valutazione clinica e radiologica. La diagnosi differenziale si pone con le sindromi di Weaver e di Sotos, che condividono le stesse caratteristiche scheletriche, ma non si associano alle infezioni respiratorie o ad una facies caratteristica. La denutrizione e le infezioni respiratorie devono essere trattate sintomatologicamente. La prognosi non è buona e la malattia diventa di solito fatale nei primi anni di vita. Nei casi senza complicazioni, si possono osservare forme meno gravi, a evoluzione protratta. Queste forme si associano a ritardo mentale. *Autore: Prof. N. Philip (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Marsoff

Vedere: Cataratta - ritardo mentale - ipogonadismo

Sindrome di Martinez-Frias

ORPHA137862

MIM: 601346

La sindrome di Martinez-Frias è caratterizzata dall'associazione tra atresia biliare extraepatica e duodenale, ipoplasia del pancreas e malrotazione intestinale. Finora sono stati descritti 11 casi. Sono stati osservati anche basso peso neonatale, fistola tracheoesofagea e ipospadia. La trasmissione è autosomica recessiva. La prognosi è infausta e il decesso avviene dopo i 2 anni di vita. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Mathieu-De Broca-Bony

Vedere: Palatoschisi - bassa statura - anomalie delle vertebre

Sindrome di Matthew-Wood

ORPHA2470

MIM: 601186

La sindrome di Matthew-Wood è una rara condizione clinica le cui caratteristiche principali includono anoftalmia o microftalmia grave e ipoplasia o aplasia polmonare. Ad oggi, sono stati descritti cinque casi di cui DUE erano fratelli. Un feto aveva inoltre micrognazia, palatoschisi, punta nasale rivolta in alto con labbro superiore sottile e orecchie a basso impianto. Erano presenti anche altri difetti, come l'assenza della lobulazione dei polmoni, che erano ipoplasici, cuore a ventricolo unico, con atrio sinistro ipoplasico, milza ipoplasica e utero bicorni. Nei tre casi non familiari l'agenesia polmonare monolaterale e la microftalmia si associavano ad ernia diaframmatica e agenesia dei vasi polmonari. È stata proposta la differenziazione tra due diverse condizioni: da un lato, l'associazione di anoftalmia-ipoplasia polmonare con/senza anomalie del viso, del cuore, della milza e dell'utero, che potrebbe essere dovuta a un gene autosomico recessivo ad effetto pleiotropico; dall'altro lato, un'associazione sporadica tra ipoplasia polmonare, anoftalmia, difetto monolaterale del diaframma (eventratric o ernia) e agenesia del tronco polmonare, che originerebbe da un difetto di sviluppo multiorgano (di organi che si sviluppano contemporaneamente intorno alla quarta settimana di gestazione). La condizione autosomica recessiva è definita sindrome di Matthew-Wood, probabilmente dal nome di uno dei bambini affetti. Nella coppia dei fratelli, il bambino è sopravvissuto solo per un'ora. È stata effettuata l'interruzione della gravidanza nel caso di un feto femmina, alla diciottesima settimana, in quanto l'ecografia aveva evidenziato anoftalmia bilaterale e polmoni ipoplasici. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

ORPHA3109

MIM: 277000

La sindrome di Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) è caratterizzata da aplasia congenita dell'utero e della porzione superiore (2/3) della vagina in donne che mostrano uno sviluppo normale dei caratteri sessuali secondari e un cariotipo normale 46,XX. Colpisce almeno 1/4.500 donne. La MRKH può essere isolata (tipo 1) ma, più frequentemente, si associa a difetti renali, vertebrali e, più raramente, dell'udito e del cuore (MRKH tipo 2 o associazione MURCS). Il primo segno clinico della sindrome MRKH è l'amenorrea primaria in giovani donne che presentano, peraltro, uno sviluppo normale dei caratteri sessuali secondari e dei genitali esterni, con ovaie normali e funzionanti e cariotipo 46,XX, in assenza di anomalie cromosomiche visibili. I segni clinici della sindrome MRKH si sovrappongono a quelli di altre sindromi o associazioni e per questo richiedono un'accurata definizione. Per un lungo periodo, la sindrome è stata considerata una anomalia sporadica, ma un crescente numero di casi familiari oggi suggerisce un'ipotesi genetica. Nei casi familiari, la sindrome sembra trasmettersi con modalità autosomica dominante a penetranza incompleta ed espressività variabile. Questo suggerisce il coinvolgimento di mutazioni in un gene dello sviluppo o di una anomalia cromosomica di piccole dimensioni. Tuttavia, l'eziologia della sindrome MRKH rimane al momento sconosciuta. Il trattamento dell'aplasia della vagina, che consiste nella creazione di una neovagina, può essere proposto per consentire i rapporti sessuali. Dal momento che lo stress psicologico è molto importante nelle giovani donne con MRKH, è essenziale per le pazienti e i familiari richiedere un sostegno psicologico prima e durante il trattamento. *Autori: Dott. K. Morcel, Dott. L. Camborieux, Programme de Recherches sur les Aplasies Mulleriennes (pram), e Dott. D. Guerrier (marzo 2007)*. Tratto da Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:13.

Laboratori

Diagnosi molecolare dei difetti della differenziazione sessuale (geni WNT4, RSPO-1)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Sindrome di Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, tipo 1 (MRKH tipo 1)

Vedere: Sindrome di Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

Sindrome di Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, tipo 2 (MRKH tipo 2)

Vedere: Associazione MURCS

Sindrome di McCune-Albright

ORPHA562

MIM: 174800

La sindrome di McCune-Albright (SMA) è definita da tre segni clinici: displasia fibrosa delle ossa (DF), macchie "caffè-latte", pubertà precoce (PP). È una malattia rara con una prevalenza stimata tra 1/100.000 e 1/1.000.000. La DF può interessare sedi scheletriche uniche o multiple e si estrinseca con un'andatura zoppicante e/o dolore e occasionalmente una frattura patologica. La scoliosi è comune e può essere progressiva. Oltre alla PP (spotting o emorragia vaginale e sviluppo precoce delle mammelle nelle ragazze, ingrossamento dei testicoli e del pene e comportamento sessuale precoce nei ragazzi), possono presentarsi altre endocrinopatie da iperfunzione, che comprendono l'ipertiroidismo, l'iperincretazione dell'ormone della crescita, la sindrome di Cushing e la perdita di fosfato con le urine. Le macchie "caffè-latte" insorgono di solito nel periodo neonatale, ma sono soprattutto la PP e la DF a richiamare l'attenzione del medico. È stato osservato un coinvolgimento renale in circa il 50% delle persone affette da SMA. La malattia è causata dalle mutazioni somatiche del gene GNAS, in particolare della proteina che regola l'AMP ciclico, Gs-alfa. La gravità della malattia dipende dalla proliferazione, dalla migrazione e dalla sopravvivenza delle cellule nelle quali la mutazione insorge spontaneamente durante lo sviluppo embrionale. La diagnosi di SMA si basa di solito su criteri clinici. Le radiografie normali spesso non sono sufficienti per la diagnosi, ma è necessaria la conferma biotipica delle lesioni. La valutazione dei pazienti si basa sulla conoscenza dei diversi tessuti che possono essere interessati, ricorrendo a test specifici. È possibile utilizzare dei test genetici, che di solito non sono facilmente fruibili. In ogni caso deve essere offerta la consulenza genetica. La diagnosi differenziale si pone con la neurofibromatosi e il tumore dell'ovaio (si vedano questi termini). Il trattamento dipende dai tessuti interessati e dalla gravità del loro coinvolgimento. Possono essere indicati interventi chirurgici per il trattamento delle anomalie scheletriche e dei difetti craniofacciali associati (disturbo progressivo della visione, dolori acuti, deturpamento importante del viso), così come per la presa in carico delle endocrinopatie e dei tumori maligni associati. I bisfosfonati sono spesso utilizzati nel trattamento della DF. Si raccomandano esercizi di rafforzamento per mantenere la muscolatura sovrastante l'osso affetto da DF e minimizzare il rischio di fratture. Tutte le endocrinopatie devono essere trattate. La SMA si associa raramente a tumori maligni. La degenerazione maligna delle lesioni da DF riguarda probabilmente meno dell'1% dei pazienti. *Autori: Dott. C.E. Dumitrescu e Dott. M.T. Collins (maggio 2008)*. Tratto da McCune-Albright syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:12.

Associazioni

EAMAS - European Association Friends of McCune-Albright Syndrome

Sindrome di McDonough

ORPHA2471

MIM: 248950

La sindrome di McDonough appartiene a un gruppo di sindro-

mi contraddistinte da ritardo mentale e anomalie congenite multiple ed è caratterizzata dall'associazione tra ritardo mentale, facies caratteristica (rime palpebrali oblique in alto e verso l'esterno, strabismo), cifoscoliosi, diastasi dei muscoli retti, criptorchidismo e cardiopatia congenita. È stata descritta in 2 famiglie. Si ipotizza una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di McDowall

Vedere: Cutis verticis gyratea - ritardo mentale

Sindrome di McGrath

Vedere: Displasia ectodermica - fragilità cutanea

Sindrome di McKusick-Kaufman

ORPHA2473

MIM: 236700

La sindrome di McKusick-Kaufman è caratterizzata da idrometrocolpo, polidattilia postassiale e, occasionalmente, cardiopatie congenite. La maggior parte dei casi descritti appartiene alla popolazione Amish, nella quale l'incidenza della sindrome alla nascita è dell'1%. La sua prevalenza nelle altre popolazioni non è nota. L'idrometrocolpo consiste nell'accumulo di secrezioni nella vagina e nell'utero nei feti di sesso femminile, in seguito a un'ostruzione congenita (ad esempio imene imperforato o atresia della vagina). Si presenta come una massa palpabile e fissa sulla linea mediana e può causare idronefrosi. La polidattilia è postassiale e può interessare uno o più arti. Le cardiopatie congenite possono essere di tipo diverso. Nei maschi la sindrome si manifesta con ipospadia glandulare e rafe scrotale prominente, in associazione a polidattilia postassiale. Occasionalmente, si possono riscontrare atresia delle coane, displasia dell'ipofisi, atresia esofagea con fistola tracheoesofagea distale, malattia di Hirschsprung, difetti vertebrali e idrope fetale. La trasmissione è autosomica recessiva e il gene-malattia, MKKS, è stato mappato sul cromosoma 20p12. Il gene codifica per una proteina simile ai membri della famiglia delle chaperonine. Anche se alcune mutazioni, probabilmente responsabili di una parziale perdita di funzione, si associano alla sindrome di McKusick-Kaufman (ad esempio, H84Y e A242S nella popolazione amish), la maggior parte delle mutazioni in MKKS causa la sindrome di Bardet-Biedl (MKKS è definito anche BBS6). Si tratta di una malattia caratterizzata da obesità, retinite pigmentosa a insorgenza prima dei 10 anni, polidattilia, ipogenitalismo, malformazioni/insufficienza renale, disfunzioni endocrine e difficoltà di apprendimento. Alcuni pazienti nei quali era stata diagnosticata alla nascita la sindrome di McKusick-Kaufman, successivamente hanno sviluppato obesità e distrofia retinica, segni caratteristici della sindrome di Bardet-Biedl. La presenza di un fenotipo comune alle due sindromi è una possibile causa di errore diagnostico. Pertanto, tutti i bambini nei quali è stata diagnosticata la sindrome di McKusick-Kaufman durante l'infanzia, dovrebbero essere rivalutati più tardivamente per la retinite pigmentosa e altri segni caratteristici della sindrome di Bardet-Biedl. La diagnosi prenatale della sindrome di McKusick-Kaufman è possibile attraverso il riscontro ecografico di una massa addominale e di una polidattilia. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di McLeod legata all'X

Vedere: Sindrome da neuroacantocitosi di McLeod

Sindrome di McPherson-Hall

Vedere: Ptosi - strabismo - pupille ectopiche

Sindrome di Meacham-Winn-Culler

Vedere: Raddomioma - cardiopatia - anomalie genitali

Sindrome di Meckel

ORPHA564

MIM: 249000

La sindrome di Meckel è una malattia monogenica, caratterizzata dall'associazione tra cisti renali e segni variabili, comprese le anomalie dello sviluppo del sistema nervoso centrale (di solito encefalocele occipitale), la displasia e le cisti dei dotti epatici e la polidattilia. La prevalenza di questa condizione è stimata tra 0,7-7,5/100.000 nati, anche se è particolarmente frequente in Finlandia, dove la prevalenza alla nascita è di 1/9.000 e la frequenza del gene-malattia è 0,01. La polidattilia è soprattutto postassiale (VI dito), ma in alcuni casi è preassiale (duplicazione del pollice). In circa un sesto dei casi è presente un incurvamento delle ossa lunghe degli arti. Si possono osservare anche altre anomalie, come la palatoschisi, l'anoftalmia o la microftalmia, l'atresia dell'uretra e le malformazioni del cuore e dei genitali. La sindrome di Meckel è una condizione autosomica recessiva eterogenea. Sono stati mappati tre loci: MKS1 su 17q, MKS2 su 11q e MKS3 su 8q. La displasia cistica dei reni è una caratteristica obbligatoria per la diagnosi. La fibrosi epatica e l'encefalocele occipitale o un'altra malformazione del sistema nervoso centrale (ad esempio malformazione di Dandy-Walker) costituiscono criteri diagnostici minimi. Il confronto tra i segni clinici delle forme familiari associate al locus MKS3 e quelle associate ai loci MKS1 e MKS2 ha dimostrato che la polidattilia (e anche l'onfalocoele) è meno comune nelle prime. La diagnosi di sindrome di Meckel è quella posta più comunemente quando si osservano malformazioni associate a difetti del tubo neurale. La consulenza genetica è utile nell'informare i genitori di un paziente sul rischio di ricorrenza del 25% nelle future gravidanze. La diagnosi prenatale è possibile, in base al riscontro ecografico di una cisti intracranica anecogena e/o un difetto del cranio alla fine del primo trimestre, eventualmente in associazione a reni abnormemente grandi. Altri possibili segni ecografici possono rendersi evidenti in un'età gestazionale più avanzata. L'amniocentesi evidenzia elevati livelli di alfa-fetoproteina correlati all'encefalocele. Se la gravidanza giunge al termine, la morte interviene durante il periodo neonatale. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2006)*.

Associazioni

Fedra ONLUS

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Meier-Gorlin

Vedere: Sindrome microtia - agenesia delle rotule - bassa statura

Sindrome di Melnick-Needles

Vedere: Osteodisplasia, tipo Melnick-Needles

Sindrome di Menkes

Vedere: Malattia di Menkes

Sindrome di Michels

ORPHA2506

MIM: 257920

La sindrome di Michels è caratterizzata da deficit cognitivo, craniosinostosi, blefarofimosi, ptosi, epicanto inverso e labiopalatoschisi. Sono stati descritti meno di 10 casi. Alcuni pazienti presentavano anomalie scheletriche (asimmetria del

cranio, anomalia dell'occipite, sinostosi radioulnare, brachidattilia). Si trasmette come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Mievis-Verellen-Dumounin

Vedere: Bassa statura, tipo Bruxelles

Sindrome di Mikati-Najjar-Sahli

ORPHA2558

La sindrome di Mikati-Najjar-Sahli è caratterizzata da microcefalia, ipogonadismo ipergonadotropo, bassa statura e dismorfismi facciali (fronte stretta, ipertrofia e fusione delle sopracciglia, micrognatia e anomalie delle ali del naso). È stata descritta in 5 fratelli (3 maschi e 2 femmine) nati da genitori consanguinei. Alcuni pazienti mostrano altri difetti congeniti come il cubito valgo e il ginocchio valgo. È stata osservata anche la perdita precoce dei denti. La trasmissione sembra essere autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Miller

Vedere: Disostosi acrofaciale postassiale

Sindrome di Miller-Fisher

ORPHA9819

La sindrome di Miller-Fisher (SMF) è una variante rara della sindrome di Guillain-Barré (SGB; si veda questo termine), che interessa i nervi cranici. L'incidenza annuale è stimata in 1/1.000.000. La SMF esordisce acutamente con la triade clinica atassia durante la deambulazione, areflessia e oftalmoplegia. L'esordio acuto dell'oftalmoplegia esterna è un segno fondamentale della SMF. È stata descritta anche una paralisi facciale e dei nervi bulbari. Nella maggior parte dei casi, la SMF insorge dopo un'infezione da *Campylobacter jejuni*. Sebbene non siano ancora esattamente noti i meccanismi patologici, la SMF si associa ad anticorpi antigangliosidi (essenzialmente, anti-GQ1b). Il quadro clinico della SMF si sovrappone a quello dell'encefalite del tronco cerebrale di Bickerstaff (BBE; si veda questo termine), che mostra anche un aumento dei livelli degli anticorpi anti-GQ1b. Ciò ha suggerito che la BBE e la SMF rappresentino espressioni variabili di uno stesso spettro clinico. Tuttavia, i pazienti affetti da BBE mostrano anche il coinvolgimento del sistema nervoso centrale, che provoca disturbi della coscienza e, in alcuni casi, tetraparesi con coinvolgimento dei nervi cranici (compresi i nervi intraoculari, con conseguenti pupille fisse). La SMF in genere è autolimitante e i pazienti si ristabiliscono dopo pochi mesi, anche se in alcuni casi, che presentano i segni della SMF e di altre forme di SGB (sindrome con sovrapposizione SMF/SGB), la malattia evolve verso l'insufficienza respiratoria. *Autore: Dott. P. Van Doorn (dicembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Minkowski-Chauffard

Vedere: Sferocitosi ereditaria

Sindrome di Moebius

ORPHA570

MIM: 157900

La sindrome di Moebius è una forma congenita di paralisi oculofacciale. Sono noti circa 300 casi. I neonati affetti presentano difficoltà alla suzione, associata a scialorrea e stra-

bismo. Successivamente, il quadro clinico è dominato dall'ammimbia facciale, incapacità di sorridere, ammicciare e muovere lateralmente gli occhi. Possono essere presenti altre anomalie, come la deformità della lingua (che comporta difficoltà nel linguaggio) e le anomalie della mandibola. Un terzo dei pazienti presenta anche anomalie degli arti, compresi i piedi torti, l'agenesia delle dita delle mani o la presenza di pterigi e l'anomalia di Poland. La maggior parte dei bambini è affetta da ipotonia, soprattutto nella parte superiore del corpo, che può comportare un ritardo nella acquisizione della deambulazione. Nel 10% circa dei casi è presente lieve deficit cognitivo. La sindrome di Moebius è causata da una anomalia di sviluppo del VII nervo cranico (nervo facciale), che nel 75% dei casi si associa a una anomalia anche del VI nervo cranico (nervo abducente). Occasionalmente possono essere interessati anche altri nervi cranici (III, IV, V, IX, X e XII). La maggior parte dei casi è sporadica e la storia familiare è negativa. La malattia non è progressiva e la presa in carico è, per lo più, sintomatica. I neonati possono necessitare del biberon o di tubi alimentari speciali per la nutrizione. I pazienti possono beneficiare della fisioterapia e della logoterapia, per migliorare le capacità motorie e la coordinazione e per acquisire un controllo migliore del linguaggio e dell'alimentazione. Lo strabismo viene corretto chirurgicamente, così come le deformità scheletriche e della mandibola. Il trapianto muscolare può migliorare la motilità facciale e consente ai pazienti di sorridere. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Associazioni

AIMo - Associazione Italiana Sindrome di Moebius - ONLUS

Sindrome di Moebius

- neuropatia assonale - ipogonadismo ORPHA2560

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra la sindrome di Moebius (paralisi facciale congenita con adduzione oculare anomala; si veda questo termine), la neuropatia assonale periferica e l'ipogonadismo ipogonadotropo. Sono stati descritti solo sette casi. Tutti i pazienti erano sporadici. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Mohr-Tranebjaerg

ORPHA52368

MIM: 304700

La sindrome di Mohr-Tranebjaerg (MTS; in precedenza DFN-1) è una sindrome neurodegenerativa legata all'X, caratterizzata da ipoacusia neurosensoriale prelinguale o postlinguale, distonia progressiva e disturbi visivi. Possono anche essere presenti sintomi psichiatrici, difetti cognitivi e disturbi del comportamento. La sordità, a esordio precoce, è l'unico sintomo certo; tutti gli altri segni variano per gravità e decorso. Nei pazienti si riscontra tipicamente neurodegenerazione multifocale progressiva, che interessa diverse aree del sistema nervoso centrale. La MTS è una malattia molto rara, a prevalenza non nota. È dovuta a mutazioni nel gene TIMM8A/DDP1 localizzato sul cromosoma Xq22. La maggior parte delle mutazioni descritte è inattivante, come mutazioni di stop, inserzioni e delezioni. Sono state osservate solo due mutazioni missenso: una nel codone di inizio ATG (M11), l'altra in un residuo di cisteina altamente conservato (C66W). Entrambe le mutazioni causano la perdita completa del prodotto del gene TIMM8A/DDP1. Il DDP1/TIMM8A codifica per un piccolo polipeptide di 97 aminoacidi, il peptide 1 della sordità-distonia (DDP1). Studi funzionali hanno evidenziato la localizzazione di DDP1 nei mitocondri, le "unità energetiche" della cellula; la sua azione si svolge durante l'importazione delle preproteine prodotte dal nucleo nella membrana mitocondriale interna. La perdita di DDP1 causa perciò un difetto delle funzioni specifiche mitocondriali e, conseguentemente, la degenerazione delle cellule neuronali. Come per altre malattie mitocondriali, non è disponibile una terapia efficace. *Autori: Dott. S. Hofmann e Dott. M. Bauer (novembre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Mohr-Tranebjaerg (gene TIMM8A)

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili
ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Sindrome di Mononen-Karnes-Senac

ORPHA2565

MIM: 301940

Questa sindrome è caratterizzata da displasia scheletrica associata a malformazioni delle dita (brachidattilia con pollici addotti e corti, indici corti e alluci significativamente corti e addotti), statura variabilmente bassa e gambe leggermente curve con fibula relativamente lunga. È stata descritta in 2 maschi, nelle loro madri e in una zia materna. Le femmine sono colpite in modo meno grave rispetto ai maschi. La trasmissione è probabilmente dominante legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Moore-Federman

ORPHA2569

MIM: 127200

Questa sindrome è caratterizzata da bassa statura (con arti inferiori sproporzionatamente corti), rigidità articolare, anomalie oculari (ipermetropia, glaucoma) e cute degli avambracci ispessita. È stata descritta in 6 soggetti della stessa famiglia. Quattro dei 6 pazienti presentavano anche epatosplenomegalia. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante. La sindrome di Moore-Federman e la displasia acromiocranica costituiscono espressioni cliniche variabili della stessa entità. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Morhosseini-Holmes-Walton ORPHA3084

MIM: 268050

La sindrome di Morhosseini-Holmes-Walton è caratterizzata da grave ritardo mentale, microcefalia, retinite pigmentosa e cataratta. Finora sono stati descritti meno di 15 casi. Sono presenti anche scoliosi, arti iperestensibili e aracnodattilia. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Associazioni

ANIGESCP - Associazione Nazionale Italiana Genitori di Sorciechi Pluriminorati
KÓROS - Associazione per Promuovere la Ricerca e la Prevenzione delle Malattie Oculari Infantili - ONLUS

Sindrome di Morris

Vedere: Sindrome da insensibilità agli androgeni

Sindrome di Mounier-Kuhn

Vedere: Tracheobroncomegalia

Sindrome di Mousa-Al Din-Al Nassar

Vedere: Atassia spastica - distrofia corneale

Sindrome di Mowat-Wilson

ORPHA2152

MIM: 235730

La sindrome di Mowat-Wilson (SMW) è una sindrome da difetti congeniti multipli, caratterizzata da un fenotipo facciale caratteristico (fronte alta e bombata, sopracciglia grandi, concentrate nella parte mediale e rade nella parte intermedia, ipertelorismo, occhi grandi e infossati, lobi delle orecchie grandi e prominenti, con depressione centrale, naso a sella con punta prominente e arrotondata, columella prominente, bocca aperta con labbro superiore a forma di M, sorriso frequente e mento appuntito triangolare, stretto e prominente), ritardo mentale moderato-grave, crisi epilettiche e malformazioni congenite variabili, che comprendono la malattia di Hirschsprung (HSCR), anomalie genitourinarie (in particolare, ipospadia nei maschi), cardiopatie congenite, agenesia del corpo calloso e anomalie oculari. La prevalenza della SMW non è al momento nota, anche se finora sono stati riportati 171 pazienti. È probabile che la SMW sia sottodiagnosticata, in particolare nei pazienti senza HSCR. La SMW è dovuta a mutazioni eterozigoti o a delezioni del gene ZEB2 (zinc-finger E-box-binding homeobox 2), in precedenza definito ZFH1B (SIP1). Sono state riportate nei pazienti con quadro clinico caratteristico più di 100 delezioni/mutazioni; si tratta spesso di delezioni dell'intero gene o di mutazioni troncanti. Ciò fa supporre che l'aploinsufficienza sia il meccanismo patogenetico predominante. Gli studi di correlazione genotipo-fenotipo mostrano che l'aspetto del viso e il ritardo dello sviluppo psicomotorio sono i segni clinici più costanti, mentre sono variabili, anche se frequenti, le malformazioni congenite. In un numero limitato di pazienti, alcune mutazioni atipiche possono causare fenotipi atipici. Il fenotipo facciale è molto importante per la diagnosi clinica iniziale e rappresenta il segno che orienta verso la ricerca di mutazioni nel gene ZEB2, persino in assenza di HSCR. La maggior parte dei casi di SMW noti è sporadica, pertanto il rischio di ricorrenza è basso. Tuttavia, sono stati descritti rari casi di ricorrenza in alcune fratrie. Le malformazioni congenite e le crisi epilettiche richiedono una valutazione clinica precoce con l'intervento di diversi specialisti (compresi i neonatologi e i pediatri). Tutti i pazienti presentano un ritardo dello sviluppo psicomotorio e pertanto la riabilitazione (fisioterapia, psicomotricità e terapia del linguaggio) deve essere avviata il più presto possibile. *Autori: Prof. L. Garavelli e Prof. Cerruti Mainardi (ottobre 2007)*. Tratto da Mowat-Wilson syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:42.

Laboratori

Diagnosi molecolare e di citogenetica molecolare della sindrome di Mowat-Wilson (gene ZFH1B)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della malattia di Hirschsprung - ritardo mentale

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi molecolare e di citogenetica molecolare della sindrome di Mowat-Wilson (gene ZFH1B)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della sindrome di Mowat-Wilson (gene ZFH1B)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Associazioni

Associazione Italiana Mowat Wilson

Sindrome di Muckle-Wells

ORPHA575

MIM: 191900

La sindrome di Muckle-Wells (MWS) è una malattia rara caratterizzata da orticaria cronica ricorrente, artrite periodica, sordità neurosensoriale, segni generali di infiammazione e amiloidosi secondaria (tipo AA). I primi sintomi della MWS sono la febbre non elevata e l'orticaria non pruriginosa, che possono

diventare invalidanti in quanto sono quasi sempre persistenti ed esordiscono nell'infanzia. Altri segni infiammatori importanti si localizzano alle articolazioni (artralgia o artrite) e agli occhi (congiuntiviti). La sordità neurosensoriale compare durante l'adolescenza. La malattia può essere grave se si associa a amiloidosi generalizzata tipo AA. La diagnosi si basa sui segni clinici, anche se è diventata disponibile la diagnosi genetica. La protesica acustica può migliorare le capacità uditive nei pazienti non udenti; recentemente, il trattamento con un inibitore ricombinante umano del recettore dell'IL-1, anakinra, ha mostrato un effetto importante sui segni infiammatori della MWS. La MWS si trasmette con modalità autosomica dominante, a espressività variabile intra- e interfamiliare. Il gene-malattia è stato mappato sul cromosoma 1q44 ed è stato identificato. Il gene CIAS1 (sindrome autoinfiammatoria indotta dal freddo tipo 1) è espresso nei leucociti del sangue periferico e codifica per una proteina (criopirina), che ha lo stesso dominio N-terminale, e che è associata con la febbre mediterranea familiare. Le mutazioni nel gene NALP3/CIAS1/PYPAF1 causano altre due sindromi: la sindrome autoinfiammatoria fredda familiare (FCAS) e la sindrome CINCA (cronica, infantile, neurologica, cutanea e articolare). *Autore: Prof. G. Grateau (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare di patologie da mutazioni del gene CIAS1 (CINCA, MWS, FCAS)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. CECCHERINI Isabella, Pr. RAVAZZOLO Roberto

Associazioni

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

AIFP - Associazione Italiana Febbri Periodiche

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Sindrome di Muenke

ORPHA53271

MIM: 602849

La sindrome di Muenke è una condizione caratterizzata dalla chiusura prematura della sutura coronale del cranio durante lo sviluppo (craniosinostosi coronale), che interessa la morfologia della testa e della faccia. Può essere monolaterale o bilaterale. Quando è bilaterale, è caratterizzata da una riduzione del diametro antero-posteriore del cranio (brachicefalia), spesso associata a ridotta profondità delle orbite e ipoplasia della mascella. La chiusura monolaterale delle suture coronali causa appiattimento dell'orbita sul lato coinvolto (plagiocefalia). Lo sviluppo mentale è normale. Le estremità sono colpite in modo variabile: la fusione carpotarsale è diagnostica, ma non è sempre presente; si possono osservare brachidattilia, difetti di segmentazione delle ossa carpali ed epifisi a cono. Esiste una sovrapposizione fenotipica con le sindromi di Pfeiffer, Jackson-Weiss e Saethre-Chotzen. La chiusura prematura della sutura coronale del cranio colpisce circa 1/15.000 nati. La diagnosi della sindrome di Muenke si basa sull'identificazione di una mutazione nel gene-malattia FGFR3. Nella maggior parte dei casi non esistono segni radiologici a carico delle mani e dei piedi; pertanto, tutti i pazienti con sinostosi coronale dovrebbero essere testati per la specifica mutazione P250R del gene FGFR3 (localizzato su 4p16.3), trasmessa come carattere autosomico dominante. La mutazione P250R è presente in circa il 75% dei casi familiari e nel 17% di quelli sporadici. Questa mutazione si riscontra più comunemente nei casi bilaterali e si associa a un fenotipo più grave nelle femmine, rispetto ai maschi. Il trattamento della craniosinostosi consiste generalmente nella chirurgia, che riduce la pressione sul cervello e sui nervi cranici. Nei bambini con problemi meno gravi, il rimodellamento della morfologia cranica facilita la crescita cerebrale e migliora l'aspetto della testa. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Muenke (geni FGFR2 e FGFR3)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare delle craniosinostosi (geni FGFR3 e FGFR2)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della sindrome di Muenke (gene FGFR3)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Sindrome di Muir-Torre

ORPHA587

MIM: 158320

La sindrome di Muir-Torre consiste nell'associazione tra i tumori sebacei multipli (iperplasia, adenoma, epiteloma e carcinoma) oppure il cheratoacantoma (KA) e uno o più carcinomi viscerali. È una sindrome molto rara, a eredità autosomica dominante. È causata da una mutazione nei geni che correggono i difetti di appaiamento nel DNA (hMLH1 su 3p21.3 o hMSH2 su 2p22-p21). La sindrome di Muir-Torre è quindi allelica al tumore ereditario non poliposico del colon-retto (HNPCC). I tumori sebacei sono di solito multipli e per lo più sono adenomi. I KA, in numero di 3-10, si localizzano di solito sul viso o sul tronco. I tumori cutanei possono precedere o seguire la prima presentazione dei tumori maligni interni, che di solito coinvolgono il tubo digerente, la mammella o le vie genitourinarie. I tumori maligni sono di solito multipli, esordiscono in età precoce, ma hanno un basso grado di invasività e presentano un'incidenza relativamente bassa di metastasi. Deve essere privilegiata la presa in carico multidisciplinare, compresa la consulenza genetica, il follow-up dermatologico regolare e lo screening dei tumori. *Autori: Dott. A. Katoulis, Dott. E. Bozi e Prof N. Stavrianeas (maggio 2004)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome di Muir-Torre (gene MSH2)**

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI
Pr. RESTA Nicoletta

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome di Mulvihill-Smith

Vedere: Progeria - bassa statura - nevi pigmentati

Sindrome di Murray-Puretic-Drescher

Vedere: Fibromatosi ialina giovanile

Sindrome di Myhre

ORPHA2588

MIM: 139210

La sindrome di Myhre è caratterizzata da una peculiare struttura muscolare, con bassa statura, ridotta mobilità articolare, brachidattilia, sordità mista e ritardo mentale di gravità variabile. Sono stati descritti almeno una dozzina di casi sporadici, tutti maschi. Sono anche presenti altri sintomi, compresi alcuni dismorfismi facciali (rime palpebrali strette, filtro corto, labbra sottili, ipoplasia mascellare e prognatismo). Nella metà dei pazienti è presente un ispessimento della cute e un'età avanzata dei genitori al concepimento. Questo suggerisce che i casi siano una conseguenza di nuove mutazioni dominanti, anche se non può essere esclusa la trasmissione legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Naegeli

Vedere: Sindrome di Naegeli-Franceschetti-Jadassohn

Sindrome di Naegeli-Franceschetti-Jadassohn

ORPHA69087

MIM: 161000

La sindrome di Naegeli-Franceschetti-Jadassohn (NFJ) è una displasia ectodermica rara che interessa la cute, le ghiandole sudoripare, le unghie e i denti. Sono state descritte diverse famiglie con più persone affette (maschi e femmine) su più generazioni. La prevalenza è stimata in circa 1/3.000.000. I segni cardinali sono l'assenza dei dermatoglifi (impronte digitali), l'iperpigmentazione cutanea reticolare (che esordisce a 2 anni di vita, senza essere preceduta da una fase infiammatoria), l'ipoidrosi associata a una ridotta funzione delle ghiandole sudoripare e alla sensazione di disagio da esposizione al calore, la distrofia ungueale, i difetti dello smalto dei denti e l'ipercheratosi moderata a livello del palmo delle mani e delle piante dei piedi. La cheratodermia palmoplantare diffusa può coesistere con la cheratosi punteggiata, che può accentuarsi nelle regioni delle pieghe oppure con una cheratosi a distribuzione lineare. In alcuni pazienti è stato osservato un mal allineamento congenito dell'unghia dell'alluce. La sindrome di NFJ viene trasmessa come carattere autosomico dominante ed è dovuta alle mutazioni del gene KRT14 (17q11.2-17q21) che codifica per la cheratina 14. La malattia è la variante allelica della dermatopatia reticolare pigmentosa (si veda questo termine). La diagnosi si basa sul quadro clinico caratteristico e può essere confermata dalle analisi molecolari. La diagnosi differenziale si pone con l'incontinentia pigmenti, la dermatopatia reticolare pigmentosa, la discheratosi congenita, la pachionichia congenita e la malattia di Dowling-Degos (si vedano questi termini). Fino ad oggi non è stata effettuata nessuna diagnosi prenatale. Il trattamento è sintomatico. La cute secca deve essere idratata con emollienti e l'ipertermia deve essere prevenuta con l'uso di abiti appropriati e di medicamenti rinfrescanti o con l'assunzione di acqua fredda nei periodi più caldi. È necessaria l'igiene dentale per prevenire le carie e la perdita dei denti. La pigmentazione reticolare regredisce dopo la pubertà e qualche volta scompare del tutto in età più matura. L'ipoidrosi, il sintomo più problematico per i pazienti, è costante. I denti sono sempre colpiti in modo significativo tanto da esitare nella loro perdita completa in età precoce. *Autore: Prof. P. Itin (gennaio 2009)*.

Associazioni

Gruppo Italiano Sindrome di Goldenhar
ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome di Nager

Vedere: Disostosi acrofaciale, tipo Nager

Sindrome di Najjar

Vedere: Cardiomiopatia dilatativa - ipogonadismo ipergonadotropo

Sindrome di Nance-Horan

ORPHA627

MIM: 302350

La sindrome di Nance-Horan (SNH) è caratterizzata dall'associazione, in pazienti maschi, tra cataratta congenita con microcornea, anomalie dei denti e dismorfismi facciali. La prevalenza non è nota. La SNH è una malattia rara, probabilmente sottodiagnosticata; sono state descritte 36 famiglie. I sintomi oculari consistono nella cataratta congenita (100% dei casi) bilaterale, di solito grave, opaca e molto spesso totale, associata a microcornea (96%) o a microftalmia. Nel 93% dei casi causa grave deficit visivo, con nistagmo (93%), a volte associato a strabismo (43%). Le anomalie dei denti sono quasi costanti, interessano sia quelli permanenti che quelli decidui e hanno un alto valore diagnostico, anche se spesso sono trascurate. I difetti più frequenti sono i diastemi, la presenza di incisivi e di denti posteriori sovrannumerari, spesso dismorfici

(sono caratteristici i denti a forma di "cacciavite"). I dismorfismi facciali sono comuni e comprendono il viso lungo, il prognatismo, il naso largo con sella alta e orecchie grandi spesso prominenti. È stato osservato deficit cognitivo in circa il 30% dei casi, con discreta variabilità inter- e intrafamiliari. Si tratta di solito di un deficit lieve o moderato (80%), senza ritardo motorio; nel 20% dei casi può essere grave-profondo e associarsi a tratti autistici. Nelle femmine eterozigoti, i segni clinici si sovrappongono a quelli dei maschi affetti, anche se sono più lievi e spesso subclinici. La SNH è una malattia genetica a trasmissione semidominante legata all'X con penetranza elevata nelle femmine eterozigoti. La malattia è dovuta a mutazioni nel gene SNH localizzato sul cromosoma Xp22.2, che tipicamente producono una proteina tronca. L'espressione differenziale delle due isoforme di SNH, SNH-A e SNH-1A e la diversa localizzazione subcellulare delle proteine che codificano per queste isoforme spiegano in parte la variabilità della sintomatologia clinica. In assenza di marcatori biologici, la diagnosi si basa sul quadro clinico. L'individuazione delle anomalie dei denti necessita di attenti esami clinici e radiologici mirati. La diagnosi differenziale si pone con la microftalmia legata all'X, la sindrome di Lenz, la sindrome oculo-facio-cardio-dentale (OFCD), la sindrome oculo-cerebro-renale (sindrome di Lowe) (si vedano questi termini). La consulenza genetica e la diagnosi prenatale possono basarsi sulla diagnosi molecolare. Le anomalie oculari spesso richiedono la correzione chirurgica, per l'estrazione della cataratta, che molto spesso non dà risultati soddisfacenti. Le complicazioni (glaucoma, distacco della retina ecc.) vengono trattate dal punto di vista medico e chirurgico, a seconda della tipologia e della gravità. Il coinvolgimento oculare spesso necessita di una presa in carico educativa adeguata alla disabilità visiva e, spesso, di scolarità presso scuole speciali per i soggetti affetti da deficit visivi. Le anomalie dei denti richiedono un trattamento ortodontico. Il deficit cognitivo necessita di un'educazione appropriata. *Autore: Dott. A. Toutain (settembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Nance-Horan (gene SNH)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Sindrome di Nathalie

ORPHA2663

MIM: 255990

La sindrome di Nathalie è caratterizzata dall'associazione tra sordità, cataratta, atrofia muscolare, anomalie scheletriche, ritardo della crescita, iposviluppo dei caratteri sessuali secondari e anomalie elettrocardiografiche. È stata descritta in 3 sorelle (una di loro si chiamava Nathalie) e in un loro fratello, appartenenti a una famiglia olandese. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Netherton

ORPHA634

MIM: 256500

La sindrome di Netherton (SN) è una malattia cutanea caratterizzata da eritroderma ittiosiforme congenito (CIE) associato a un difetto caratteristico del fusto del capello (tricoressi invaginata; TI) e sintomi di atopia. L'incidenza è stimata in 1/200.000 nascite. Di solito i pazienti presentano alla nascita eritrodermia, desquamazione generalizzata e ritardo della crescita. Sono frequenti la disidratazione ipernatremica, le infezioni ricorrenti e il malassorbimento intestinale con diarrea. Il decorso della malattia è eterogeneo: l'eritrodermia generalizzata può persistere in alcuni pazienti, anche se di solito evolve durante l'infanzia nell'ittiosi lineare circonflessa (ILC). L'ILC è una malattia cutanea più lieve e altamente caratteristica, che con-

siste in placche eritematose migranti con squame a doppio margine. Le anomalie dei capelli di solito diventano evidenti dopo il periodo neonatale, e i capelli radi e fragili sono dovuti alla TI (capelli a bambù osservati alla microscopia ottica) e ad altre anomalie del fusto (pili torti e/o tricoressi nodosa). Sono colpite anche le ciglia e le sopracciglia. La maggior parte dei pazienti sviluppa sintomi di atopia, compresa l'asma, la dermatite atopica, le allergie alimentari, l'orticaria, l'angioedema e presenta livelli elevati di IgE. Altri segni clinici sono il ritardo della crescita e dello sviluppo, la bassa statura e, raramente, l'aminoaciduria intermittente. Alcuni casi si associano a deficit cognitivo. La SN è una malattia autosomica recessiva dovuta alle mutazioni del gene SPINK5 (5q31-q32) che codifica per LEKTI, un inibitore della proteasi serinica. Il deficit di LEKTI produce un aumento dell'attività idrolitica tripsina-simile nello strato corneo (SC), provocando una desquamazione prematura dello SC e un difetto grave della barriera cutanea. La diagnosi precoce può essere problematica, in quanto i segni più caratteristici (TI e ILC) compaiono di solito non prima dell'infanzia. Ai fini diagnostici è stato proposto un test immunocitochimico sulle biopsie cutanee, che mette in evidenza il deficit di LEKTI, anche se la conferma della diagnosi deve avvenire con l'identificazione della mutazione patogenetica attraverso le indagini molecolari. La diagnosi differenziale si pone con le altre eritrodermie infantili, in particolare l'eritroderma ittiosiforme congenito non bolloso (si veda questo termine) e la psoriasi eritrodermica. Devono essere escluse anche la dermatite atopica, l'ittiosi lamellare (si veda questo termine), le sindromi da immunodeficienza primitiva, la dermatite seborroica e l'acrodermatite enteropatica (si veda questo termine). È possibile la diagnosi molecolare prenatale e deve essere proposta la consulenza genetica alle famiglie affette. Il trattamento è sintomatico e richiede una presa in carico tempestiva delle complicazioni neonatali e l'uso a lungo termine di emollienti per il trattamento dei sintomi cutanei. L'uso di steroidi e di immunomodulatori topici (tacrolimus e pimecrolimus) ha prodotto benefici in alcuni casi, anche se tali farmaci non sono indicati per un uso o un trattamento a lungo termine su superfici estese, in quanto il difetto della barriera cutanea produce un eccessivo assorbimento sistemico dei farmaci. La prognosi può essere grave nei neonati che presentano complicazioni che possono portare al decesso e, di fatto, la letalità postnatale è elevata. I sintomi cutanei e le anomalie dei capelli persistono per tutta la vita, anche se di solito la malattia migliora con l'età e la maggior parte dei pazienti inizia a crescere dopo i 2 anni. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Netherton (gene SPINK5)

Istituto Dermopatico dell'Immacolata - IRCCS, ROMA
Dr. CASTIGLIA Daniele, Dr. D'ALESSIO Marina, Dr. ZAMBRUNO Giovanna

Diagnosi molecolare della sindrome di Netherton (gene SPINK5)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Sindrome di Neu-Laxova

ORPHA2671

MIM: 256520

La sindrome di Neu-Laxova (NLS) è una rara sindrome plurimaleformativa, caratterizzata da grave ritardo dello sviluppo prenatale (IUGR), grave microcefalia con fronte obliqua, ittiosi tipo "collodion baby" e dismorfismi facciali. Sono stati descritti circa 60 casi in diversi gruppi etnici. Erano presenti importanti anomalie del sistema nervoso centrale, compresa la lissencefalia tipo 3, l'ipoplasia del cervello, le anomalie del tronco cerebrale, l'allargamento dei ventricoli e, occasionalmente, le calcificazioni intracraniche, la malformazione di Dandy-Walker o l'agenesia del corpo calloso. Le caratteristi-

che facciali comprendono la proptosi grave con ectropion (che dà l'impressione dell'assenza delle palpebre), l'ipertelorismo, la micrognazia, il naso piatto e le orecchie malformate. Le labbra sono spesse, la bocca è arrotondata e aperta. Possono essere presenti, in maniera variabile, altre malformazioni, comprese le anomalie degli arti (contratture e, a volte, anomalie dei raggi radiali), anomalie dei genitali esterni e artropodiosi multipla. I segni clinici variano ampiamente tra le diverse famiglie e persino all'interno della stessa famiglia. La trasmissione è autosomica recessiva, ma al momento non è stato identificato nessun gene. La diagnosi si pone con facilità alla nascita, in base alle malformazioni cliniche. Durante la gravidanza, l'ecografia standard (alla 19^a-20^a settimana) può evidenziare polidramnios, difetto di accrescimento, ipoecogenicità dello scheletro, microcefalia con fronte obliqua, occhi prominenti, assenza delle palpebre, retrognazia, ipomobilità e deformazione in flessione degli arti. L'ecografia evidenzia anche la presenza di edemi importanti, a livello del cranio, delle ginocchia, dei gomiti, delle mani e dei piedi (si ha l'impressione che le dita siano assenti). Gli esami istopatologici rivelano una triade di segni dermatologici (ittiosi, eccesso del pannicolo adiposo sottocutaneo con ipertrofia delle cellule adipose, edema), assottigliamento delle ossa corticali e anomalie del sistema nervoso centrale. I genitori devono essere informati sul rischio di ricorrenza del 25% della sindrome in ogni gravidanza, trattandosi di una condizione autosomica recessiva. Le gravidanze a rischio devono essere accuratamente monitorate con l'ecografia, secondo il seguente protocollo: una ecografia a 6-8 settimane, una ecografia alla 12^a-16^a settimana per valutare i movimenti fetali attivi, una ecografia alla 16^a-24^a settimana per ricercare eventuali anomalie facciali e scheletriche, difetti di accrescimento e polidramnios. La prognosi è infausta: i neonati nascono morti o muoiono subito dopo la nascita. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome di Nevo

ORPHA2691

MIM: 601451

La sindrome di Nevo è una malattia rara caratterizzata da eccessiva crescita pre- e postnatale, lassità articolare, cifosi, iperflessione dei polsi, dita lunghe e affusolate ed edema volare. Sono stati descritti circa 10 casi e la maggior parte dei pazienti appartiene all'etnia araba. Alcuni ritengono che la sindrome di Nevo sia una variante della sindrome di Ehlers-Danlos 6A tipo cifoscoliotico (EDS 6A), una malattia congenita del tessuto connettivo caratterizzata da grave ipotonia muscolare e cifoscoliosi alla nascita, ipermobilità articolare e fragilità cutanea. Altri invece la considerano una malattia a parte. Altri segni clinici sono la fronte prominente, il ritardo dello sviluppo motorio, il modesto avanzamento dell'età ossea, le contratture che causano la dorsiflessione dei piedi, l'iperbilirubinemia, l'ipotonia generalizzata, l'osteopenia e il linfedema. La sindrome di Nevo viene trasmessa come carattere autosomico recessivo. È dovuta a mutazioni nel gene che codifica per la lisil-idrossilasi, PLOD1 (locus localizzato sul cromosoma 1p36.3-36.2). Pertanto, questa sindrome e la EDS 6A sono alleliche. Entrambe le condizioni presentano un fenotipo clinico molto simile, ma la sindrome di Nevo e la EDS VIA differiscono nella gravità dell'ipermobilità articolare e della fragilità cutanea. Il trattamento è esclusivamente sintomatico. Possono essere presi in considerazione la correzione chirurgica e la prevenzione delle complicazioni secondarie. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
Libera Associazione "SOS Linfedema"

Sindrome di Nicolaides-Baraitser

Vedere: Ritardo mentale - ipotrichia - brachidattilia

Sindrome di Niikawa-Kuroki

Vedere: Sindrome di Kabuki

Sindrome di Noble-Bass-Sherman

Vedere: Ectopia del cristallino - distrofia corioretinica - miopia

Sindrome di Noonan

ORPHA648

MIM: 163950

La sindrome di Noonan (SN) è caratterizzata da bassa statura, dismorfismi facciali tipici e difetti cardiaci congeniti. L'incidenza della SN è stimata tra 1/1.000 e 1/2.500 nati vivi. I principali segni facciali della SN sono l'ipertelorismo con rime palpebrali rivolte verso il basso, ptosi e orecchie a basso impianto retro-rototate con elice ispessito. I difetti cardiaci più comunemente associati a questa condizione sono la stenosi polmonare e la cardiomiopatia ipertrofica. Altri segni associati sono collo corto, deformità della gabbia toracica, ritardo mentale lieve, criptorchidismo, difficoltà di alimentazione durante l'infanzia, tendenza al sanguinamento e displasia linfatica. La sindrome si trasmette come carattere autosomico dominante. Nel 50% circa dei casi, la malattia è causata dalle mutazioni missenso nel gene PTPN11 (12q24.1), che causano un guadagno di funzione della proteina tirosin fosfatasi SHP-2, non recettoriale. Recentemente, mutazioni in altri geni della via metabolica di RAS-MAPK (KRAS, SOS1, NRAS e RAF1) sono stati identificati in una piccola percentuale di pazienti con SN. L'analisi delle mutazioni può essere effettuata sui campioni di sangue e dovrebbe essere raccomandata ai soggetti con sospetto diagnostico di SN. Ad ogni modo, la diagnosi non può essere esclusa sulla base del test molecolare, in quanto la sensibilità dello screening combinato di tutti i geni noti permette la conferma in meno del 75% dei pazienti. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Turner, la sindrome cardio-facio-cutanea, la sindrome di Costello, la neurofibromatosi tipo 1 (NF1) e la sindrome LEOPARD (vedi questi termini). L'analisi molecolare prenatale può essere effettuata sui campioni di villi coriali e sugli amniociti se la mutazione è stata già identificata in un membro della famiglia, ma la complessità dell'analisi rende la diagnosi di un caso indice tecnicamente impegnativa durante il breve periodo di tempo disponibile durante la gravidanza. La diagnosi genetica preimpianto può essere una possibilità. La SN dovrebbe essere considerata in tutti i feti con polidramnios, versamento pleurico, edema e aumento della plica nucale con cariotipo normale. La gestione dovrebbe essere rivolta alle difficoltà dell'alimentazione nella prima infanzia, e comprendere una valutazione della funzione cardiaca, della crescita e dello sviluppo motorio. La fisioterapia e la logopedia dovrebbero essere offerte, se indicate. Un esame completo dell'occhio e una valutazione uditiva dovrebbero essere effettuate durante i primi anni di scuola. È indicato lo studio preoperatorio della coagulazione. Con cure e consulenze specialistiche, la maggior parte dei bambini con SN ha crescita e funzioni normali nell'età adulta. Segni e sintomi si attenuano con l'età e molti adulti con SN non richiedono cure mediche specialistiche. *Autore: Dott. I. Van der Burgt (giugno 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Noonan

(geni PTPN11, SOS1, RAF1, BRAF, MEK1/2, KRAS)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare della sindrome di Noonan (gene PTPN11)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sindrome di Noonan

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi di citogenetica e di citogenetica molecolare della sindrome di Noonan (gene PTPN11)

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi molecolare della sindrome di Noonan (gene PTPN11)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della sindrome di Noonan

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Associazioni

ANGELI NOONAN - Associazione Italiana Sindrome di Noonan - ONLUS

Fedra ONLUS

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Sindrome di Ochoa

ORPHA2704

MIM: 236730

La sindrome di Ochoa è caratterizzata dall'associazione tra una grave disfunzione della minzione e un'espressione caratteristica del viso. Sono stati descritti più di 100 pazienti, che presentano incontinenza, infezione delle vie urinarie e idronefrosi. La disfunzione minzionale è secondaria a un'uropatia ostruttiva. Circa due terzi dei pazienti presenta una costipazione moderata-grave. Può essere presente criptorchidismo. I dismorfismi facciali sono caratteristici e consistono in un'inversione insolita dell'espressione del viso che si manifesta quando il bambino sorride o piange. La sindrome viene trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è stata mappata sul cromosoma 10q23-q24. La diagnosi può essere sospettata in base all'identificazione della peculiare espressione facciale nella prima infanzia. Per valutare la disfunzione delle vie urinarie distali possono essere utili l'ecografia, la scansione renale, il cistoureterogramma minzionale e l'urodinamica. Il trattamento è sintomatico e richiede la rieducazione della vescica, la profilassi antibiotica, la terapia anticolinergica e l'impiego di farmaci alfa-bloccanti. Può essere necessaria la cateterizzazione intermittente. Deve essere trattata la costipazione. La diagnosi e il trattamento precoci sono essenziali per prevenire il deterioramento delle vie urinarie inferiori e l'insufficienza renale. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Oerter-Friedman-Anderson

Vedere: Sindrome neuroectodermica endocrina

Sindrome di Oguchi

Vedere: Malattia di Oguchi

Sindrome di Ohaha

Vedere: Atassia spinocerebellare a esordio infantile

Sindrome di Ohdo-Madokoro-Sonoda

ORPHA2728

MIM: 249620

La sindrome di Ohdo-Madokoro-Sonoda è una sindrome congenita da malformazioni multiple caratterizzata da blefarofimosi, ptosi, ipoplasia dentale, deficit uditivo e cognitivo. Sono stati descritti 30 pazienti. Sono stati osservati occasionalmente anomalie delle orecchie, microcefalia e ritardo della crescita. I pazienti maschi possono presentare criptorchidismo e ipoplasia scrotale. Molti casi sono sporadici, fatta eccezione per quelli descritti da Ohdo, che aveva riportato

due sorelle affette e un loro cugino di primo grado. Questa osservazione favorirebbe l'ipotesi di una trasmissione autosomica recessiva. Sono state ipotizzate anche la trasmissione autosomica dominante, quella legata all'X e l'ereditarietà mitocondriale. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Ohtahara

Vedere: Encefalopatia epilettica infantile precoce

Sindrome di Okamoto

ORPHA2729

MIM: 604916

La sindrome di Okamoto è caratterizzata da idronefrosi congenita, deficit cognitivo, ritardo di crescita, palatoschisi, ipotonia generalizzata e facies caratteristica. Sono state descritte, inoltre, cardiopatie. La sindrome è stata descritta in un fratello e in una sorella, nati da genitori consanguinei. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Oliver-McFarlane

Vedere: Tricomalgia - degenerazione della retina - ritardo della crescita

Sindrome di Omenn

ORPHA39041

MIM: 603554

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome di Omenn**

CNR Istituto Tecnologie Biomediche, SEGRATE (MI)

Dr. VILLA Anna

Diagnosi molecolare della sindrome di Omenn

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome di Omenn

(geni RMRP, RAG1, RAG2, ARTEMIS, IL7RA, IL2RG)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele,

Dr. SAVOLDI Gianfranco

Sindrome di Ondine

ORPHA661

MIM: 209880

La sindrome di Ondine o ipoventilazione alveolare centrale congenita (CCHS) è una malattia rara, dovuta a un grave difetto del controllo centrale della respirazione e a una disfunzione del sistema nervoso autonomo. La prevalenza è stimata in 1/200.000 nati vivi. Nel 90% dei pazienti è presente una mutazione eterozigote del gene PHOX-2B. Nel 16% dei casi la sindrome si associa alla malattia di Hirschsprung. Nonostante l'alto livello di mortalità e la dipendenza dalla ventilazione meccanica per tutta la vita, la prognosi a lungo termine dei pazienti può essere migliorata da una presa in carico multidisciplinare e coordinata. *Autore: Dott. H. Trang (febbraio 2006)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome di Ondine (gene PHOX2B)**

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. CECCHERINI Isabella, Pr. RAVAZZOLO Roberto

Associazioni

Associazione Italiana per la Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita (Sindrome di Ondine)

Sindrome di Opitz-Frias

Vedere: Sindrome di Opitz G/BBB

Sindrome di Opitz G/BBB

ORPHA2745

MIM: 145410

La sindrome di Opitz G/BBB è caratterizzata dall'associazione tra anomalie craniofacciali (compreso ipertelorismo, telecanto, ponte nasale slargato e, occasionalmente, labiopalatoschisi), anomalie genitourinarie (con ipospadia nei maschi affetti), malformazioni della laringe, faringe e/o trachea (con difficoltà della deglutizione e del respiro) e, meno frequentemente, altre anomalie della linea ventrale mediana. L'intelligenza è di solito normale, ma può anche essere presente ritardo mentale. La sindrome di Opitz è stata originariamente suddivisa in due malattie: la sindrome G e la sindrome BBB (gli acronimi BBB e G corrispondono alle iniziali del cognome delle prime famiglie descritte). Quando si è scoperto che queste malattie corrispondono ad un'unica entità nosologica, la sindrome è stata definita Opitz G/BBB. Le due forme di sindrome di Opitz G/BBB si distinguono in base all'eredità: una autosomica dominante e l'altra legata all'X. Le mutazioni nel gene MID1 (che codifica per la proteina 1 della linea mediana) causano l'80% delle forme legate all'X. La patogenesi non è nota. La diagnosi prenatale è possibile mediante ecografia. La presa in carico multidisciplinare deve essere adattata a ciascun paziente. Sono spesso proposti metodi di alimentazione alternativi, allo scopo di prevenire le aspirazioni che possono causare importanti complicazioni. La prognosi dipende dal grado di gravità delle manifestazioni cliniche, che variano ampiamente tra le persone, anche all'interno della stessa famiglia. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Opitz G/BBB legata all'X

Vedere: Sindrome di Opitz G/BBB

Sindrome di Opitz-Kaveggia

Vedere: Sindrome FG

Sindrome di Opitz legata all'X

Vedere: Sindrome di Opitz G/BBB

Sindrome di Opitz-Mollica-Sorge

Vedere: Disostosi acrofaciale, tipo Catania

Sindrome di Osebold-Remondini

Vedere: Brachidattilia, tipo A6

Sindrome di Pai

ORPHA1993

MIM: 155145

La sindrome di Pai è una malattia descritta in meno di 10 pazienti, che associa schisi mediana del labbro superiore e polipi cutanei del viso e della mucosa nasale. Fanno parte della sindrome anche i lipomi della linea mediana del sistema nervoso centrale. La TAC ha evidenziato anomalie del terzo ventricolo. L'ugola era bifida e il palato arcuato. I polipi si localizzavano al setto nasale o fuoriuscivano dalle narici, ma erano impiantati sul setto nasale. Sulla fronte possono essere presenti appendici cutanee che contengono cartilagine. Esi-

ste di solito un marcato ipertelorismo (che può anche associarsi a naso bifido), con rime palpebrali oblique in basso e verso l'esterno. In due casi un genitore aveva caratteristiche del viso sovrapponibili a quelle del figlio/a affetto e in un caso il padre presentava un coloboma completo dell'iride destro. Lo sviluppo era normale e non erano presenti convulsioni. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Pallister-Hall

ORPHA672

MIM: 146510

Questa sindrome malformativa, descritta nel 1980, si caratterizza per la varietà delle sue manifestazioni. Si tratta di una sindrome a trasmissione autosomica dominante. Associa principalmente polidattilia centrale o postassiale, sindattilia e amartoma ipotalamico. Sono frequenti le malformazioni viscerali: ano imperforato, ugola bifida, cardiopatia congenita, displasia polmonare o renale. Il locus implicato nella genesi di questa sindrome è stato identificato sul cromosoma 7p13. La sindrome di Pallister-Hall è dovuta a una mutazione nel gene GLI3, localizzata tra il dominio "zinc-finger" e il sito di rottura proteolitico. *Autore: Prof. D. Lacombe (gennaio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Pallister-Hall (gene GLI3)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Sindrome di Pallister-Killian

Vedere: Tetrasomia 12p

Sindrome di Pallister W

Vedere: Sindrome W

Sindrome di Papillon-Leage-Psaume

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 1

Sindrome di Papillon-Lefèvre

ORPHA678

MIM: 245000

La sindrome di Papillon-Lefèvre consiste in una ipercheratosi psoriasiforme del palmo delle mani e della pianta dei piedi, che può interessare anche il dorso delle mani e dei piedi. Si possono osservare anche lesioni psoriasiformi agli arti. La cheratodermia si associa, fin dalla prima infanzia, a gengivite grave con alveolisi e caduta precoce dei denti decidui. Durante la seconda infanzia, la parodontopatia si ripete con la caduta, in tempi brevi, dei denti permanenti. La sindrome si accompagna, nella metà dei casi, a suscettibilità alle infezioni (foruncolosi, ascessi cutanei, idrosadeniti suppurate). Sono state osservate anomalie della chemiotassi e della fagocitosi dei granulociti. I retinoidi rallentano l'alveolisi dentale e migliorano il cheratoderma palmoplantare. Questa malattia ereditaria si trasmette come mutazione autosomica recessiva. È legata a perdita pressoché totale dell'attività della catepsina C. *Autore: Dott. C. Blanchet-Bardon (aprile 2002)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Sindrome di Parkes-Weber

Vedere: Sindrome angio-osteopertrofica

Sindrome di Parsonage-Turner

ORPHA2901

La sindrome di Parsonage-Turner è una malattia clinicamente definita, che spesso viene confusa con altre anomalie del collo e delle estremità superiori. I pazienti manifestano un dolore caratteristico, improvviso e acuto, lungo la parte superiore della spalla, che dura da poche ore a due settimane, ed è seguito da paralisi flaccida di alcuni muscoli del cingolo scapolare. I segni clinici caratteristici sono la discrepanza tra il deperimento muscolare e la denervazione dei muscoli innervati dallo stesso nervo; la distribuzione a "mosaico" della denervazione muscolare, per i muscoli che sono innervati da molti nervi o da un tronco nervoso che origina dal plesso brachiale; la dissociazione tra il risparmio del potenziale di azione del nervo sensoriale e la denervazione dei muscoli che dipendono da questi nervi misti. L'incidenza è stata stimata in circa 1,64/100.000, con un picco di frequenza tra la 3^a e la 5^a decade e una lieve predominanza maschile. L'eziologia non è nota, anche se sono stati sospettati e incriminati vari fattori precipitanti, come le infezioni, i traumatismi, gli interventi chirurgici, i fenomeni di immunizzazione e i meccanismi autoimmuni. La prognosi è generalmente favorevole, con guarigione completa in circa il 75% dei casi entro i due anni. Il trattamento è sintomatico e si basa sul ricorso ai farmaci analgesici e alla chinesiterapia. *Autore: I. Kolev (luglio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Partington

ORPHA94083

MIM: 309510

La sindrome di Partington è una forma di ritardo mentale sindromico legato all'X (S-XLMR) caratterizzato dall'associazione tra deficit cognitivo leggero-moderato, disartria e movimenti distonici delle mani. Sono stati descritti meno di 20 casi. La sindrome è dovuta alle mutazioni del gene omeotico "Aristalless-Related" localizzato sul cromosoma X (Xp22.13; ARX). La trasmissione è recessiva legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Partington (gene ARX)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Diagnosi molecolare della sindrome di Partington (gene ARX)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome di Partington-Anderson

ORPHA2829

MIM: 260555

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo della crescita pre- e postnatale, ritardo dello sviluppo, personalità socievole, microcefalia e facies caratteristica (sopracciglia folte, guance piene, naso corto). È stata descritta in 3 pazienti (un fratello e una sorella e una ragazza appartenente a una famiglia non correlata). La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Partington-Mulley

Vedere: Sindrome di Partington

Sindrome di Pascual-Castroviejo, tipo 1

Vedere: Displasia cerebro-facio-toracica

Sindrome di Pascual-Castroviejo, tipo 2

Vedere: Sindrome PHACE

Sindrome di Passwell-Goodman-Siprkowski

Vedere: Ittiosi - ritardo mentale - nanismo - anomalie renali

Sindrome di Patan

Vedere: Trisomia 13

Sindrome di Pearson

ORPHA699

MIM: 557000

La sindrome di Pearson è caratterizzata da anemia sideroblastica refrattaria, vacuolizzazione dei precursori del midollo e insufficienza pancreatica esocrina. Sono stati individuati una sessantina di casi. La malattia colpisce entrambi i sessi. I sintomi ematologici iniziano nell'infanzia, sebbene siano stati descritti pochi casi neonatali. Questi segni comprendono l'anemia sideroblastica macrocitica, talvolta associata a neutropenia che può essere grave o a trombocitopenia. L'aspetto del mielogramma è evocatore della presenza di vacuoli nei precursori granulocitari ed eritroblastici. La colorazione di Perls rivela la presenza di sideroblasti ad anello. Oltre all'insufficienza ematologica, i pazienti presentano insufficienza pancreatica esocrina da fibrosi con malassorbimento e diarrea, deficit della fosforilazione ossidativa con aumento a volte incostante dei lattati o aumento del rapporto lattato/piruvato. Possono essere colpiti anche altri organi, nello stesso momento o durante il corso della malattia: disturbi renali frequenti con tubulopatia e aminoaciduria, disturbi epatici con epatomegalia, citolisi e colestasi, lesioni alle ghiandole endocrine, traumi neuromuscolari e, in alcuni casi, disturbi cardiaci e atrofia splenica. Un quadro clinico complessivo polimorfo è evocatore dell'associazione "illegittima" di disturbi riguardanti diversi organi in un singolo paziente. Sebbene sia stata descritta una trasmissione materna, la sindrome di Pearson è tipicamente sporadica. Sul piano fisiopatologico, questa sindrome rappresenta una citopatia mitocondriale. È causata da delezioni del DNA mitocondriale, la cui presenza permette di confermare la diagnosi. Queste delezioni sono la causa di un deficit di funzione della catena respiratoria mitocondriale. La distribuzione casuale del DNA mitocondriale al momento della divisione cellulare spiega la presenza, nella stessa cellula, di DNA normale e di DNA mutato. Questa coesistenza, denominata eteroplasmia, spiega la grande variabilità nell'espressione clinica di questa sindrome sia da un paziente ad un altro, sia nello stesso paziente. Infatti, i sintomi compaiono quando una certa quantità di DNA mutato si accumula in un dato tessuto. Non esiste alcun trattamento specifico per la sindrome di Pearson. La cura è sintomatica e comprende il trattamento degli episodi infettivi, dei disturbi metabolici, la trasfusione nei casi di anemia grave, associata a volte al trattamento con eritropoietina, l'apporto di estratti pancreatici e il trattamento dei disturbi endocrini. L'evoluzione è spesso fatale prima dell'età di 3 anni, a causa dei rischi settici, delle crisi metaboliche con acidosi lattica o dell'insufficienza epatocellulare. I pazienti che sopravvivono alla prima infanzia presentano tipicamente un'evoluzione fenotipica: i sintomi ematologici regrediscono spontaneamente, mentre compaiono e si aggravano i sintomi neurologici e miopatici. Alcuni sviluppano una sindrome di Keans-Sayre tipica che associa oftalmoplegia, atassia, retinite pigmentosa, difetti di conduzione e miopia. *Autore: Dott. L. Garçon (settembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Pearson

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Diagnosi biochimica dei difetti della catena respiratoria e della sintesi dell'ATP mitocondriale

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Pr. BERTINI Enrico

Diagnosi molecolare della sindrome di Pearson

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede Bicocca, MILANO

Dr. GARAVAGLIA Barbara, Dr. ZEVIANI Massimo

Diagnosi molecolare delle malattie mitocondriali

Università degli Studi di Pisa, PISA

Pr. SICILIANO Gabriele

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali

Sindrome di Pena-Shokeir, tipo 1

Vedere: Sequenza dell'acinesia fetale

Sindrome di Pena-Shokeir, tipo 2

Vedere: Sindrome COFS

Sindrome di Pendred

ORPHA705

MIM: 274600

La sindrome di Pendred è una malattia ereditaria, a trasmissione autosomica recessiva. Si manifesta generalmente prima dell'adolescenza con sordità congenita bilaterale neurosensoriale, gozzo tiroideo, malformazione cocleovestibolare e possibile disfunzione vestibolare. La malattia presenta una estrema variabilità inter- e intrafamiliarità in termini di gravità dei sintomi ed età di insorgenza. La sordità si manifesta precocemente, alla nascita o durante i primi anni di vita. È bilaterale, in alcuni casi asimmetrica, fluttuante e spesso progressiva. Le disfunzioni tiroidee, come la presenza di gozzo o di ipotiroidismo si manifestano soprattutto durante l'adolescenza, ma possono essere congenite o esordire più tardivamente. La presa in carico è multidisciplinare e prevede il trattamento audioprotesico della sordità. In caso di ipotiroidismo, viene attuato un trattamento sostitutivo con ormone tiroideo e, in caso di gozzo voluminoso, viene effettuata la tiroidectomia. La prevalenza è compresa tra 1-10/100.000 nati, in rapporto all'origine geografica. La sindrome di Pendred rappresenta almeno il 5% delle sordità congenite. Il gene-malattia, PDS o SLC26A4, è localizzato in 7q31 e codifica per un trasportatore di ioduro e cloruro. Nei casi tipici della sindrome di Pendred, si identificano mutazioni del gene in oltre il 90% dei casi. Le mutazioni ricorrenti sono diverse a seconda del gruppo etnico. Il gene potrebbe essere responsabile anche di un tipo di sordità isolata (DFNB4), simile alla sindrome di Pendred senza i sintomi tiroidei, anche in età adulta. Mutazioni dei geni PDS o SLC26A4 sono più rare nei pazienti con questo tipo di sordità isolata e in quelli con sindrome di Pendred. *Autore: Dott. S. Marlin (gennaio 2005) *.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Pendred (gene SLC26A4)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome di Pendred

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Pr. BECK-PECCOZ Paolo, Pr. SPADA Anna

Diagnosi molecolare della sindrome di Pendred (gene SLC26A4)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sindrome di Pendred (gene SLC26A4)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della sindrome di Pendred (gene SLC26A4)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Sindrome di Perlman

ORPHA2849

MIM: 267000

La sindrome di Perlman è caratterizzata da polidramnios, macrosomia neonatale, tumori renali bilaterali (amartomi con o senza nefroblastomatosi), ipertrofia delle isole di Langerhans e dismorfismi facciali. Finora, sono stati descritti circa 30 pazienti. I dismorfismi facciali sono considerati caratteristici e comprendono capelli all'insù nella parte anteriore del cuoio capelluto, sella nasale piatta, aspetto ipototonico con bocca aperta, labbro superiore anteverso e prominente, lieve micrognazia. Sono stati descritti in alcuni pazienti altri segni che possono fare parte della sindrome: agenesia del corpo calloso, emangiomi del plesso coroideo, palatoschisi, destroposizione cardiaca, arco aortico interrotto, ernia diaframmatica, visceromegalia con nefromegalia, epatomegalia, cardiomegalia, iperplasia del timo, fibrosi epatica associata a ponte portoportale, ipoplasia della muscolatura addominale, atresia dell'ileo distale e criptorchidismo. L'iperinsulinismo è un segno importante della malattia e può costituire una causa prevenibile di morte. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo. Le principali diagnosi differenziali si pongono con le sindromi di Beckwith-Wiedemann (BWS) e di Simpson-Golabi-Behmel (si vedano questi termini): sono state escluse come geni-malattia il gene GPC3 e non sono mai state riportate alterazioni genetiche o epigenetiche della regione 11p15 (coinvolta nella BWS), nonostante le notevoli analogie fenotipiche tra le due sindromi. La diagnosi prenatale può essere orientata dall'ecografia, che può identificare la macroglossia e le anomalie renali (cisti o ipertrofia). La presa in carico è sintomatica e dovrebbe essere multidisciplinare. La prognosi della sindrome di Perlman è infausta, dato che questa condizione presenta un elevato tasso di mortalità, in particolare nel periodo neonatale, a causa delle sepsi o della progressiva insufficienza respiratoria. Tra i neonati che sopravvivono al periodo neonatale, due terzi sviluppano il tumore di Wilms e molti presentano un ritardo dello sviluppo di una certa entità. Una bambina è sopravvissuta fino ai 9 anni con uno sviluppo psicomotorio normale. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome di Perrault

ORPHA2855

MIM: 233400

La sindrome di Perrault (PS) è caratterizzata dall'associazione tra disgenesia ovarica e sordità neurosensoriale. Recente-

mente, nella PS sono state descritte alcune anomalie neurologiche, in particolare atassia progressiva e deficit cognitivo. La prevalenza non è nota; finora sono stati descritti 34 pazienti (28 femmine e 6 maschi) appartenenti a 15 famiglie. Tuttavia, la sindrome è probabilmente sottodiagnosticata: l'ipogonadismo non è un segno clinico rilevabile nei maschi e, in assenza di una sorella affetta, la sindrome non viene individuata. L'età media alla diagnosi è 22 anni, e si basa sulla presenza di ritardo puberale nelle femmine, associato a sordità neurosensoriale. I difetti dell'udito sono stati osservati in tutti i casi con un'unica eccezione (età media alla diagnosi di 8 anni). La sordità è sempre neurosensoriale e bilaterale, ma la gravità è variabile (da leggera a profonda), persino tra i pazienti della stessa famiglia. È stata osservata disgenesia ovarica in tutte le femmine affette, mentre non sono state osservate anomalie gonadiche nei maschi. L'amenorrea è di solito primitiva, sebbene sia stata osservata come amenorrea secondaria. È stato riportato ritardo della crescita (statura inferiore al 3° percentile) nella metà dei casi. La frequenza delle anomalie neurologiche non è nota, sebbene non fossero presenti in 9 femmine e in 2 maschi (tra i 16 e i 37 anni). I segni neurologici sono progressivi e in genere compaiono tardivamente, anche se sono noti pazienti giovani con ritardo motorio o che presentano frequenti cadute. Tra i sintomi neurologici sono comuni l'atassia, la disprassia, la limitazione dei movimenti extraoculari e la polineuropatia. Sono stati descritti anche alcuni casi di scoliosi. La trasmissione della PS è probabilmente autosomica recessiva, ma al momento non sono stati identificati loci genici o mutazioni mitocondriali. Sono state escluse le mutazioni nei geni candidati GJB2 (responsabile della forma più frequente di sordità isolata), FOXL2 (implicato nell'insufficienza ovarica prematura) e POLG, FRDA, AOA1 (correlati all'atassia o all'oftalmoplegia). Il cariotipo è normale. La variabilità dei sintomi neurologici suggerisce che la PS potrebbe essere eterogenea. La diagnosi si basa sui segni clinici e sulle indagini strumentali e di laboratorio, ad esempio le scansioni con la tomografia computerizzata, per escludere che la sordità si associ a malformazioni delle ossa temporali; le analisi ormonali, che rivelano un ipogonadismo ipergonadotropo nelle femmine; le indagini pelviche, che rivelano l'agenesia ovarica o la presenza di gonadi ridotte a benderelle e l'ipoplasia dell'utero; gli esami neurologici, che rivelano la riduzione della velocità di conduzione nervosa. La risonanza magnetica cerebrale può evidenziare un aumento non specifico del segnale nella sostanza bianca o atassia cerebellare. La principale diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Turner (si veda questo termine). Il trattamento e il follow-up dovrebbero essere multidisciplinari, compresi gli specialisti audiologi, endocrinologi e neurologi. Per la correzione della sordità possono essere utili le protesi acustiche o gli impianti cocleari. Le attese di vita sono normali. I risultati del trattamento sono molto variabili e dipendono dall'associazione con altri segni, in particolare la presenza di una malattia neurologica. *Autore: Dott. S. Marlin (settembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Peutz-Jeghers

ORPHA2869

MIM: 175200

La sindrome di Peutz-Jeghers è una poliposi amartomatosa, che coinvolge l'intero tubo digerente e si accompagna ad una lieve lentiginosi della mucosa buccale, della regione anale e delle dita. Conferisce un rischio di tumore dell'ovaio (cellule della granulosa), del testicolo (cellule del Sertoli), del collo dell'utero e del pancreas e un rischio meno certo di tumore della mammella e della tiroide. È una malattia rara con una prevalenza inferiore a 1/50.000. È noto che possono essere implicati due geni. Il gene *STK11* (19p13.3), recentemente identificato, è responsabile della malattia nel 70% delle famiglie. Codifica per una proteina della famiglia delle serin-treoninchinasi e la sua inattivazione biallelica nelle lesioni amartomatose fa ipotizzare un suo ruolo soppressore nel tumore. Si tratta di un

meccanismo nuovo per un gene che ha un dominio chinasi. Il secondo gene non è stato ancora mappato. Le mutazioni sono localizzate su tutta la sequenza codificante, ma l'attuale conoscenza dello spettro delle mutazioni costituzionali non permette di correlare la tipologia o la posizione delle mutazioni con le loro conseguenze patologiche. Tuttavia, ai portatori di una mutazione familiare può essere offerta una sorveglianza specifica sulla base di un test genetico diagnostico. È in fase di elaborazione un protocollo standardizzato con l'obiettivo di creare, in un futuro prossimo, un unico protocollo di screening. *Autore: Dott. S. Olschwang (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Peutz-Jeghers

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. *CALCAGNO Giuseppe*, Pr. *SALVATORE Francesco*

Diagnosi molecolare della sindrome di Peutz-Jeghers

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. *FIORENTINO Francesco*

Diagnosi molecolare della sindrome di Peutz-Jeghers (gene *STK11/LKB1*)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO
Pr. *MIGONE Nicola*, Pr. *PASINI Barbara*

Diagnosi molecolare della sindrome di Peutz-Jeghers (gene *STK11/LKB1*)

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI
Pr. *RESTA Nicoletta*

Diagnosi molecolare della sindrome di Peutz-Jeghers (gene *LKB1*)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. *GENUARDI Maurizio*, Pr. *GIGLIO Sabrina*

Sindrome di Pfeiffer

ORPHA710

MIM: 101600

La sindrome di Pfeiffer è caratterizzata dall'associazione tra craniosinostosi, pollici larghi e devianti, alluci grandi e parziale sindattilia delle mani e dei piedi. Occasionalmente si possono osservare idrocefalo, con proptosi oculare grave, anchilosi dei gomiti, difetti viscerali e ritardo dello sviluppo. La sindrome è rara e colpisce 1/100.000. In rapporto alla gravità del fenotipo, la sindrome viene suddivisa in tre sottotipi. La sindrome di Pfeiffer classica, tipo 1, riguarda i pazienti che presentano segni sfumati, compresa la brachicefalia, l'ipoplasia della parte media del viso e le anomalie delle dita delle mani e dei piedi. Questi pazienti hanno intelligenza normale e di solito hanno una buona prognosi. I soggetti affetti dal tipo 2 hanno cranio a "trifoglio", proptosi estrema, anomalie delle dita delle mani e dei piedi, anchilosi o sinostosi dei gomiti, ritardo dello sviluppo e complicazioni neurologiche. Il tipo 3 assomiglia al tipo 2, ma non presenta cranio a "trifoglio". Può essere presente una sovrapposizione tra i tre tipi. La sindrome è ereditata come carattere autosomico dominante e può essere dovuta a mutazioni dei geni *FGFR1* o *FGFR2*, che codificano per recettori del fattore di crescita dei fibroblasti. Si può effettuare la diagnosi prenatale, quando l'ecografia evidenzia craniosinostosi, ipertelorismo con proptosi, pollici larghi, oppure con le analisi molecolari, quando la sindrome segrega nella famiglia ed è stata caratterizzata la mutazione. Il test genetico è importante per confermare la diagnosi. Il trattamento comprende la correzione chirurgica della craniosinostosi in tempi successivi. È indicato un intervento chirurgico facciale ricostruttivo, per ridurre l'esoftalmo e l'ipoplasia della parte media del viso. *Autori: Dott. A. Vogels e Dott. J.P. Fryns (giugno 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Pfeiffer (geni *FGFR1* e *FGFR2*)

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. *COVIELLO Domenico*, Dr. *FERRONI Lucia*

Diagnosi molecolare della sindrome di Pfeiffer (gene FGFR2)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare delle craniosinostosi (sindrome di Apert, Crouzon e Pfeiffer) (geni FGFR1, FGFR2, FGFR3)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi molecolare delle craniosinostosi (geni FGFR3 e FGFR2)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della sindrome di Pfeiffer (geni FGFR1 e FGFR2)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Sindrome di Pfeiffer-Kapferer

Vedere: Sordità - ipospadia - sinostosi dei metacarpi e dei metatarsi

Sindrome di Pfeiffer-Mayer

Vedere: Polidattilia preassiale - coloboma - ritardo mentale - bassa statura

Sindrome di Pfeiffer-Singer-Zschesche

Vedere: Sindrome cardiocranica di Pfeiffer

Sindrome cardiocranica di Pfeiffer

ORPHA2872

MIM: 218450

La sindrome cardiocranica di Pfeiffer è una malattia estremamente rara, descritta in meno di 10 pazienti, caratterizzata da cardiopatia congenita, craniosinostosi sagittale e grave ritardo dello sviluppo (ritardo della crescita e ritardo mentale). Possono essere presenti anche anomalie genitali e renali, vari dismorfismi (ipertelorismo, orecchie basse e displasiche, micrognazia, anchilosi mandibolare, sindattilia) e anomalie palpebrali e delle articolazioni. L'eziologia non è nota. La presenza della malattia in 2 fratelli (fratello e sorella) ha suggerito l'ipotesi di una trasmissione autosomica recessiva. Sono stati proposti come possibili modelli alternativi quello autosomico dominante e una delezione submicroscopica. Il trattamento è correlato ai principali segni clinici e comprende l'intervento chirurgico per la correzione della pressione intracranica. Per il resto, il trattamento è essenzialmente sintomatico. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Pfeiffer-Weber-Christian

Vedere: Panniculite nodulare non suppurativa

Sindrome di Phelan-McDermid

Vedere: Monosomia 22q13

Sindrome di Picardi-Lassueur-Little

Vedere: Sindrome di Lassueur-Graham-Little

Sindrome di Pierre Robin - anomalia faciodigitale

ORPHA2888

MIM: 311895

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra la sequenza di Pierre Robin, dismorfismi facciali (retrognazia,

fronte alta e bombata, palatoschisi e glossoptosi) e anomalie digitali (dita affusolate, unghie iperconvesse, clinodattilia del V dito, falangi distali corte, pollice di lunghezza simile alle altre dita e tendenza alla lussazione della prima articolazione metacarpofalangea). È stata descritta in 2 fratellastri nati dalla stessa madre. Lo sviluppo mentale e la crescita erano normali. La trasmissione sembra essere recessiva legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2008)*.

Associazioni

AISPR - Associazione Italiana Sindrome Pierre Robin

Sindrome di Pierre Robin - cardiopatia congenita - piedi torti

ORPHA2886

MIM: 311900

Associazioni

AISPR - Associazione Italiana Sindrome Pierre Robin

Sindrome di Pierre Robin - condrodisplasia fetale

Vedere: Sindrome di Weissenbacher-Zweymuller

Sindrome di Pierre Robin - iperfalangia - clinodattilia

Vedere: Sindrome di Catel-Manzke

Sindrome di Pierson

ORPHA2670

MIM: 609049

La sindrome di Pierson è caratterizzata dall'associazione tra una sindrome nefrosica congenita e anomalie oculari con microcoria. Finora sono stati descritti meno di 30 casi. La sindrome di Pierson si manifesta con una proteinuria associata a una sindrome nefrosica e lesioni istologiche accentuate da una sclerosi mesangiale diffusa. Le anomalie oculari sono presenti dalla nascita e comprendono la microcoria (pupille piccole che non rispondono alla luce) in associazione all'assenza del muscolo dilatatore della pupilla nell'iride, all'atrofia dei muscoli ciliari e a uno sviluppo oculare anomalo con cristallino di forma anomala, anomalie retiniche e corneali. Sono stati anche osservati ipotonia muscolare accentuata, disturbi del movimento e ritardo psicomotorio. La malattia è trasmessa come tratto autosomico recessivo. Sono state identificate le mutazioni del gene LAMB2 (3p21) che codifica per la laminina beta-2. La laminina beta-2 è espressa nella membrana basale glomerulare a livello delle giunzioni neuro-muscolari, come anche nei muscoli intraoculari, nel cristallino e nella retina. La diagnosi deve essere sospettata sulla base dell'associazione tra la sindrome nefrosica a esordio precoce e la microcoria. La diagnosi prenatale è possibile attraverso l'individuazione ecografica di reni iperocogeni e l'oligoidramnios. La diagnosi prenatale deve essere offerta alle famiglie nelle quali è stata identificata la mutazione responsabile della malattia. La prognosi è grave e, per molti pazienti, la malattia evolve in un'insufficienza renale nei primi giorni o mesi di vita. *Autore: Prof. P. Niaudet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Pillay

Vedere: Displasia oftalmo-mandibolo-melica

Sindrome di Pitt-Hopkins

ORPHA2896

MIM: 610954

La sindrome di Pitt-Hopkins si associa a ritardo mentale, dismorfismi facciali caratteristici e disturbi respiratori incostanti. Nel mondo sono stati descritti circa 50 casi. La malattia

sembra interessare sia i maschi che le femmine. I tratti del viso sono resi evidenti da macrostomia con denti distanziati e palato largo e poco profondo, labbra spesse, occhi infossati, naso con narici svasate e orecchie con elice spesso. I disturbi psicomotori sono precoci e gravi e comprendono ipotonia, andatura instabile acquisita tardivamente e assenza del linguaggio. È mantenuta la prensione volontaria e sono assenti malformazioni associate. Sono frequenti una grave costipazione e il reflusso gastroesofageo. Nei casi isolati, sono state descritte macule cutanee ipopigmentate, grave miopia, pene piccolo e criptorchidismo. Durante la prima infanzia o l'adolescenza, e solo nella fase di veglia, possono presentarsi dei disturbi respiratori, che consistono in episodi d'iperventilazione, seguiti a volte da apnea e cianosi. La sindrome è dovuta alle mutazioni eterozigoti de novo del gene TCF4 (18p21), che codifica per un fattore di trascrizione b-HLH ubiquitario. La trasmissione è autosomica dominante. La diagnosi si basa sull'esame clinico, sull'elettroencefalogramma e la risonanza magnetica cerebrale che mostra la riduzione dell'ippocampo, la differenziazione dei lobi temporali e, a volte, l'ipoplasia del corpo calloso e la dilatazione ventricolare. La principale diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Angelman, la sindrome di Rett e di Mowat-Wilson (si vedano questi termini). È stato descritto un caso con mosaicismo somatico parentale. Deve essere discussa con i genitori del caso indice la possibilità di ricorrere all'amniocentesi per individuare la mutazione, in caso di gravidanza successiva. La presa in carico richiede un approccio multidisciplinare. Il decorso non è progressivo. *Autore: Dott. J. Amiel (maggio 2010)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare e sequenziamento del gene TCF4 della sindrome di Pitt-Hopkins

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. ZOLLINO Marcella

Sindrome di Pitt-Rogers-Danks

ORPHA98788

MIM: 194190

Vedere: Sindrome di Wolf-Hirschhorn

Sindrome di Piussan-Lenaerts-Mathieu

Vedere: Anchilosi dei pollici - brachidattilia - ritardo mentale

Sindrome di Plott

Vedere: Paralisi della laringe - ritardo mentale

Sindrome di Plummer-Vinson

ORPHA54028

La sindrome di Plummer-Vinson o di Paterson-Kelly è caratterizzata dalla classica triade disfagia, anemia sideropenica e membrane esofagee. Non sono disponibili dati precisi sulla sua epidemiologia, ma la sindrome è estremamente rara. I pazienti sono per la maggior parte donne bianche, di mezza età, tra la quarta e la sesta decade di vita, anche se la malattia è stata descritta in bambini e adolescenti. In genere, la disfagia non è dolorosa ed è intermittente o progressiva negli anni, limitata ai cibi solidi e talvolta associata a perdita di peso. I sintomi correlati all'anemia (debolezza, pallore, affaticamento, tachicardia) possono dominare il quadro clinico. Ulteriori segni clinici sono la glossite, la cheilite angolare e la coilonichia. Può coesistere un ingrossamento della milza e della tiroide. Uno degli aspetti clinici più importanti della sindrome è l'associazione con i tumori della porzione superiore dell'apparato digerente. L'eziopatogenesi non è nota. Probabilmente, il fattore eziologico più importante è la carenza di ferro. Altri possibili fattori sono la malnutrizione, la predisposizione genetica o i processi autoimmuni. La sindrome di Plummer-Vinson può essere effettivamente trattata con supplementazione parziale e dilatazione meccanica. Nel caso di una ostruzione impor-

tante del lume dell'esofago da parte di una membrana esofagea e di una disfagia persistente, nonostante la supplementazione di ferro, è necessaria la rottura e la dilatazione della membrana. Dal momento che la sindrome di Plummer-Vinson si associa a un aumento del rischio di tumore delle cellule squamose della faringe e dell'esofago, i pazienti devono essere sottoposti regolarmente a stretti controlli. *Autore: Prof. G. Novacek (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Poland

ORPHA2911

MIM: 173800

La sindrome di Poland è un difetto malformativo monolaterale, caratterizzato da ipoplasia/agenesia del muscolo grande pettorale (più frequentemente è colpita la porzione sternocostale), associata ad anomalie della mano omolaterali di diversa gravità, compresa la sinbrachidattilia. Inoltre, sono state descritte diverse anomalie del torace e dei capezzoli, con coinvolgimento variabile della mano e dell'avambraccio (alcuni pazienti non presentano anomalie della mano). Un'altra caratteristica frequente è l'agenesia di altri muscoli del cingolo scapolare. La prevalenza alla nascita è di circa 1-3/100.000. I maschi sono più colpiti delle femmine. Di solito è sporadica, anche se sono stati descritti rari casi familiari, compatibili con una trasmissione autosomica dominante. Si pensa che la causa della malattia sia di natura vascolare, ad esempio una interruzione del flusso sanguigno nell'arteria succlavia. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Associazioni

AISP - Associazione Italiana Sindrome di Poland
RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Pollitt

ORPHA75790

MIM: 275550

La sindrome di Pollitt è caratterizzata da un'anomala fragilità dei capelli da deficit di zolfo (tricotiodistrofia), associata a deficit cognitivo e ritardo di crescita. È una condizione rara, a trasmissione autosomica recessiva. La diagnosi si basa sui segni clinici, sull'esame dei capelli a luce polarizzata e sul riscontro, a livello biochimico, di un deficit degli aminoacidi solforati nei capelli (in particolare, cistina). La microscopia elettronica evidenzia un'alterazione delle cuticole. Alcuni autori suggeriscono che la sindrome di Pollitt, la sindrome dei capelli fragili tipo Sabinas e la sindrome dei capelli fragili tipo Amish siano la stessa condizione. *Autori: Dott. A. Rossi e Dott. Cantisani (maggio 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome di Potocki-Shaffer

ORPHA52022

MIM: 601224

La sindrome di Potocki-Shaffer è caratterizzata da esostosi multiple, forami parietali, fontanella anteriore ampia e, occasionalmente, deficit cognitivo e lievi dismorfismi craniofacciali. Fino ad oggi sono stati osservati 23 pazienti provenienti da 14 famiglie. La sindrome è causata da una delezione di geni contigui sul braccio corto del cromosoma 11p11.2. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Potocki-Shaffer

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Potocki-Shaffer

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Associazioni

SINCRIO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Sindrome di Prader-Willi

ORPHA739

MIM: 176270

La sindrome di Prader-Willi è una malattia genetica rara caratterizzata da anomalie ipotalamico-pituitarie associate a grave ipotonia nel periodo neonatale e nei primi 2 anni di vita, all'insorgenza di iperfagia, che esita nel rischio di obesità patologica durante l'infanzia e nell'età adulta, a difficoltà di apprendimento e a disturbi comportamentali o problemi psichiatrici gravi. La malattia colpisce 1/25.000 nati. L'ipotonia grave alla nascita comporta problemi alla deglutizione e all'allattamento e un ritardo dello sviluppo psicomotorio, ma tende ad attenuarsi parzialmente con l'età. Sono state spesso segnalate caratteristiche facciali peculiari (fronte stretta, occhi a mandorla, labbro superiore sottile e bocca rivolta verso il basso) e mani e piedi molto piccoli. Dopo questa fase iniziale, i segni principali sono l'iperfagia e la mancanza di sazietà che causa spesso, nei bambini affetti di circa 2 anni, obesità grave. In assenza di controlli esterni adeguati, la condizione può peggiorare rapidamente. L'obesità è la causa più importante di morbidità e mortalità dei pazienti. Altre anomalie endocrine correlate contribuiscono a un quadro clinico caratterizzato da bassa statura, deficit dell'ormone della crescita e sviluppo puberale incompleto. Il deficit cognitivo è estremamente variabile e si associa a difficoltà di apprendimento e a uno sviluppo anomalo del linguaggio, spesso aggravati dai disturbi comportamentali e psicologici. La malattia è eterogenea dal punto di vista clinico e genetico. È dovuta ad anomalie della regione critica del cromosoma 15 (15q11-q13). Gli esperti concordano che la diagnosi debba basarsi sui criteri clinici (i criteri di Holm del 1993, rivisti nel 2001) ed essere confermata dalle analisi genetiche. La maggior parte dei casi è sporadica e i casi familiari sono rari; tutte queste informazioni dovrebbero essere fornite dalla consulenza genetica. La presa in carico deve essere globale e multidisciplinare. La diagnosi precoce, la terapia multidisciplinare precoce e la terapia con l'ormone della crescita (GH) hanno migliorato sensibilmente la qualità della vita di questi bambini. Al momento non esistono dati sugli effetti a lungo termine della terapia con GH negli adulti, in particolare circa l'effetto sui disturbi comportamentali e sul grado di autonomia raggiunto. Negli adulti, le complicazioni legate all'obesità e all'autonomia rappresentano i problemi più importanti. *Autori: Dott. G. Diene, Dott. A. Postel-Vinay, Dott. G. Pinto, Dott. M. Polak e Dott. M. Tauber (giugno 2007)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI

Pr. CALABRESE Giuseppe, Pr. PALKA Giandomenico

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome Prader-Willi/Angelman

Università degli Studi dell'Aquila, L'AQUILA

Pr. D'ALESSANDRO Elvira

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA

Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMÌ Corrado

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. PITTALIS Maria Carla, Pr. RIZZO Nicola

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi citogenetica della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda USL Cesena, CESENA (FC)

Dr. PRAGLIOLA Antonella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedale Santa Maria delle Croci, RAVENNA

Dr. TOSCHI Mila, Dr. TURCI Alessandra, Dr. VALENTI Annamaria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. PECILE Vanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, ROMA

Dr. AMINI Mostafâ, Dr. CALVIERI Fabrizio, Dr. STAGNI Maria Letizia, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Sapienza Università di Roma - Policlinico Universitario, ROMA

Pr. ELLI Raffaella, Pr. MARCUCCI Liana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedali Riuniti di Bergamo, BERGAMO

Dr. FACCHINETTI Barbara, Dr. GIUSSANI Ursula

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare e di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera S. Anna, COMO

Dr. GIUDICI Carola, Dr. LINGERI Riccardo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Istituto Auxologico Italiano, MILANO

Dr. BESOZZI Marco, Dr. GIARDINO Daniela

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Università degli Studi di Milano, MILANO

Dr. MARTINOLI Emanuela, Pr. RIVA Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera "San Paolo" - Università degli Studi di Milano, MILANO

Pr. COGGI Guido, Dr. GRIMOLDI Maria Grazia

Diagnosi molecolare e di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. CROCI Danilo, Dr. DE GRAZIA Ugo, Dr. SCIACCA Francesca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedale Santa Chiara, PISA
Dr. ROSSI Simona, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della disomia uniparentale (cromosomi 7, 14, 15)

Ospedale Santa Chiara, PISA
Dr. SIMI Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedale Santa Chiara, TRENTO
Dr. ELENGIKAL Paul

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedale Civile, BASSANO DEL GRAPPA (VI)
Dr. BONFANTE Aldo, Dr. SACCILOTTO Donatella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedale San Martino, BELLUNO
Dr. FUNES Silvia, Dr. IUZZOLINO Paolo, Dr. LO CUNSOLO Crocifissa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. LENZINI Elisabetta, Pr. ZACCHELLO Franco

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Laboratorio Analisi CITOTEST, SARMEOLA DI RUBANO (PD)
Dr. CARDARELLI Laura, Dr. ESPOSITO Giuseppe,
Dr. GOMIRATO Sara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedale Civile S.S. Giovanni e Paolo, VENEZIA
Dr. BARTOLONI Lucia, Dr. GION Massimo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman (gene SNRPN)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA
Dr. CELLI Paola, Dr. MONTALDI Anna

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI
Pr. PALKI Giandomenico, Pr. STUPPIA Liborio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio - Università "Magna Graecia" di Catanzaro, CATANZARO
Dr. BONAPACE Giuseppe, Dr. CONCOLINO Daniela,
Dr. MORICCA Maria Teresa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

P.S.I. "Elena d'Aosta", NAPOLI
Dr. ZATTERALE Adriana

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman (gene SNRPN)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. ANDRIA Generoso

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI
Dr. CAVALIERE Maria Luigia, Dr. FIORETTI Gennaro

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA
Dr. PEDRINI Elena, Dr. SANGIORGI Luca, Dr. SGARIGLIA Federica

Diagnosi di citogenetica molecolare e molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra, Dr. SENSI Alberto

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

AUSL di Imola, IMOLA (BO)
Dr. BARONCINI Anna, Dr. BATTAGLIA Paola, Dr. CAPUCCI Antonella

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA
Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE
Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE
Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi di citogenetica molecolare e molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

BIOS S.p.A., ROMA
Dr. PRIMA Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA
Dr. DI ROSA Cristiana, Dr. NARDONE Anna Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda USL RMA - Centro per la Salute della Donna S. Anna, ROMA
Dr. GELLI Gian Franco, Dr. IACOBELLI Nadia, Dr. MUZI Maria Cristina, Dr. RASO Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman (geni SNRPN e UBE3A)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. ANGIONI Adriano, Dr. LOMBARDO Antonietta, Dr. ROBERTI Maria Cristina

Diagnosi molecolare e di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Consultorio di Genetica S.r.L., ROMA
Dr. BALDI Marina, Dr. SESSA Maria Teresa

Diagnosi citogenetica e molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader Willi/Angelmann

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA

Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolare e di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman (gene SNRPN)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman (gene SNRPN)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. FILOCAMO Mirella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA

Pr. BARLATI Sergio, Dr. BELLOTTI Daniela, Dr. MARCHINA Eleonora, Dr. PIOVANI Giovanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA

Dr. CAVALLI Pietro, Dr. RIBOLI Barbara

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman (gene SNRPN)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)

Dr. RUSSO Silvia

Diagnosi molecolare e di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera - Ospedale Civile di Legnano, LEGNANO (MI)

Dr. LOTZNIKER Milvia, Dr. PRIVITERA Orsola, Dr. STIOUI Sabine

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera San Gerardo, MONZA E DELLA BRIANZA

Dr. CAPPELLINI Anna, Dr. CROSTI Francesca, Pr. DALPRÀ Leda, Dr. SALA Elena, Dr. VILLA Nicoletta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Università degli Studi di Pavia, PAVIA

Pr. ZUFFARDI Orsetta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Presidio Ospedaliero "Città di Sesto San Giovanni", SESTO SAN GIOVANNI (MI)

Dr. DI GREGORIO Palma, Dr. MONGUZZI Antonio, Dr. RODESCHINI Ornella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi molecolare e di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedali Riuniti "Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi", ANCONA

Dr. DISCEPOLI Giancarlo, Dr. PIERMATTEI Paola

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)

Dr. BERTORELLI Roberto, Dr. VARRIALE Luigia

Diagnosi di citogenetica della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman, con analisi Metilazione, FISH, UPD

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Dr. DRAGONE Elisa, Pr. MIGONE Nicola, Dr. SAVIN Elisa

Diagnosi citogenetica della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Ospedale di Venere - ASL Bari, BARI

Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Università degli Studi di Sassari, SASSARI

Dr. FOGU Giuseppina, Pr. MONTELLA Andrea, Dr. SANNA Raimonda

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

LABOGEN S.a.S., CATANIA

Dr. GRILLO Agata

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. BOSCO Paolo

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CALÌ Francesco, Pr. ROMANO Valentino

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman (geni SNRP, UBE3A)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi citogenetica e molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BRUTTINI Mirella, Pr. RENIERI Alessandra

Diagnosi citogenetica ad alta risoluzione della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Poliambulatorio, PERUGIA

Pr. GALLI Francesco, Dr. MARIOTTI Giacomo, Dr. POMILI Giovanni

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Azienda Ospedaliera "Montelucre Silvestrini", PERUGIA

Pr. DONTI Emilio, Dr. PRONTERA Paolo

Diagnosi molecolare (MLPA, UPD, sequenziamento UBE3A) e citogenetica (FISH) della sindrome di Prader-Willi/Angelman (regione 15q11-13, gene UBE3A)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman

Arcella Analisi Mediche Biolab S.r.L., PADOVA

Dr. CAMURRI Lamberto, Dr. GASPARONI Gianluigi, Dr. LIPPI Elisabetta, Dr. PREGNOLATO Giovanna

Diagnosi molecolare della sindrome di Prader-Willi/Angelman (gene UBE3A e test di metilazione regione critica PWS/AS del cromosoma 15)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Associazioni

ASPWS - Associazione per l'aiuto ai Soggetti Prader-Willi ed alle Loro Famiglie

AIAS - Associazione Italiana per l'Assistenza agli Spastici - ONLUS

CEPIM - Centro Italiano Down - ONLUS

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Sindrome di Prieto-Badia-Mulas

Vedere: Ritardo mentale legato all'X - dismorfismi - atrofia cerebrale

Sindrome di Prieur-Griscelli

Vedere: Sindrome CINCA

Sindrome di Propping-Zerres

Vedere: Sindrome ADULT

Sindrome di Proteus

ORPHA744

MIM: 176920

La sindrome di Proteus (PS) è una patologia sporadica che determina un iperaccrescimento dei tessuti derivati da strati germinali, con disposizione a mosaico. Le manifestazioni cliniche sono altamente variabili e comprendono macrodattilia, anomalie vertebrali, iperaccrescimento asimmetrico e discrepanza di lunghezza degli arti. Possono essere inoltre presenti iperostosi, iperaccrescimento degli organi viscerali (milza, timo), distribuzione anomala e sproporzionata del grasso, sviluppo muscolare asimmetrico, nevo del tessuto connettivo, nevo epidermico e malformazioni vascolari. In questi pazienti, l'incidenza di adenomi cistici ovarici bilaterali e adenomi monomorfi della parotide è più alto rispetto alla popolazione generale. Sono molto frequenti anche le manifestazioni tromboemboliche e le malformazioni cistiche polmonari. La PS è caratterizzata da calcificazioni nel tessuto connettivo e da un aumento della lunghezza delle ossa lunghe con assottigliamento anomalo. Queste caratteristiche suggeriscono che tale patologia potrebbe essere causata da alterazioni somatiche in un gene di cui non è stata ancora identificata alcuna mutazione specifica. Anche se in alcuni casi di PS sono state identificate mutazioni germinali nel gene PTEN (il gene PTEN è causativo della sindrome di Bannayan-Zonana), questa mutazione non è stata trovata nella maggior parte dei pazienti descritti e appare inverosimile che abbia un ruolo primario nell'eziopatogenesi della PS. La teoria genetica più plausibile che spieghi le caratteristiche di tale sindrome è l'ipotesi del mosaicismo somatico di Happle, secondo la quale un gene autosomico letale è in grado di sopravvivere solo in una condizione di mosaicismo. Ciò spiegherebbe le basi genetiche di alcune sindromi quali la PS, che sono spesso caratterizzate da una ricorrenza sporadica, una distribuzione delle lesioni secondo uno schema sparso o asimmetrico, un'estensione variabile del coinvolgimento e un mancato coinvolgimento diffuso di interi organi. In considerazione dell'alta variabilità dei sintomi, il tasso di diagnosi errate è alto; uno studio recente ha rivelato che tra i 205 casi di PS descritti in letteratura solo 97 rispecchiano strettamente i criteri stabiliti e pubblicati nel 1998 dal NIH (National Institute Health) americano. La presenza del nevo del tessuto connettivo era considerato quasi patognomonico della sindrome, anche se non è presente in tutti i casi. Altre manifestazioni che sono inserite tra i criteri diagnostici includono il nevo epidermico, l'iperaccrescimento sproporzionato e tumori specifici. Inoltre, i pazienti con la

PS hanno una maggiore incidenza di morte prematura, scoliosi, megaspondilia, anomalie del sistema nervoso centrale, tumori, complicazioni otorinolaringoiatriche, malformazioni polmonari cistiche, complicazioni dentali ed oftalmologiche. I casi che soddisfano i criteri sono per lo più maschili, in cui la crescita anormale è descritta come asimmetrica, distorta e incessante. Tuttavia, anche se le manifestazioni della sindrome di Proteus sono altamente variabili, una diagnosi accurata è possibile solo se vengono soddisfatti i criteri diagnostici standard e se le caratteristiche della malattia sono valutate rispetto a quelle che si riscontrano in sindromi simili. La diagnosi differenziale si pone principalmente con la sindrome di Klippel-Trenaunay e la sindrome da emiperplasia/lipomatosi. Ad oggi, la diagnosi e la presa in carico della malattia dipendono fortemente dalla valutazione clinica e strumentale. La presa in carico è multidisciplinare e dovrebbe monitorare il rischio di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome Proteus (gene PTEN)

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. LEPORI Maria Barbara, Dr. LOUDIANOS Georgios,
Dr. ZAPPU Antonietta

Diagnosi molecolare della sindrome di Proteus (gene PTEN)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga, ORBASSANO (TO)
Pr. DE MARCHI Mario, Dr. GIACHINO Daniela

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome di Poretic

Vedere: Fibromatosi ialina giovanile

Sindrome di Purlito

Vedere: Malattia linfoproliferativa legata all'X

Sindrome di Qazi-Markouzos

ORPHA3010

MIM: 600096

Questa sindrome è caratterizzata da ipotonia centrale non progressiva, stipsi cronica, ritardo psicomotorio grave, anomalie dei dermatoglifi, maturazione scheletrica disarmonica e fibre muscolari sproporzionate. Sono state descritte anche convulsioni o anomalie elettroencefalografiche. La sindrome è stata descritta in 3 ragazzi portoricani non correlati. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Rabson-Mendenhall

ORPHA769

MIM: 262190

La sindrome di Rabson-Mendenhall appartiene al gruppo delle sindromi da insulino-resistenza estrema (come il leprecaunismo, le lipodistrofie e le sindromi da insulino-resistenza tipo A e B; si vedano questi termini). Si tratta di una condizione estremamente rara, la cui prevalenza non è nota. Ha un esordio precoce e si manifesta con ritardo della crescita prenatale e postnatale, ipotrofia del tessuto muscolare e adiposo, acanthosis nigricans (lesione cutanea associata a insulino-resistenza estrema), displasia dei denti, anomalie dei capelli e delle unghie, irsutismo e facies acromegalica. In alcuni casi è stata riportata ipertrofia della ghiandola pineale. Dal punto di vista biologico, l'infanzia si caratterizza con ipoglicemia a digiuno, iperglicemia postprandiale e iperinsulinemia che evolve verso l'iperglicemia cronica e la

chetoacidosi diabetica ricorrente. La condizione si trasmette come carattere autosomico recessivo e colpisce soprattutto i figli dei genitori consanguinei. Come nel caso del leprecaunismo (di cui la sindrome di Rabson-Mendenhall potrebbe rappresentare la forma meno grave), la malattia è causata da un'alterazione omozigote del gene del recettore dell'insulina (INSR; 19p13.3-p13.2). La diagnosi differenziale si pone con il leprecaunismo a esordio precoce e la sindrome da insulino-resistenza tipo A a esordio tardivo. La terapia è complicata e si basa sulla somministrazione di alte dosi di insulina e/o IGF-1 ricombinante (insulin-like growth factor 1), a volte in associazione a IGF-BP3 (proteina che lega l'IGF). Le attese di vita possono raggiungere qualche anno. *Autore: Dott. C. Vigouroux (gennaio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Rambaud-Gallian-Touchard ORPHA3018

MIM: 277175

La sindrome di Rambaud-Gallian-Touchard è caratterizzata da ialinosi progressiva dei capillari, delle arteriole, delle piccole vene del tubo digerente e dei reni e da calcificazioni cerebrali idiopatiche. È stata descritta in 3 sorelle nate da genitori non consanguinei. Tutte presentavano anche poichilodermia e incanutimento dei capelli, diarrea grave, sanguinamento rettale, malassorbimento ed emorragie subaracnoidee. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Ramos-Arroyo-Clark

Vedere: Anestesia corneale - anomalie retiniche - sordità

Sindrome di Rapp-Hodgkin

ORPHA3022

MIM: 129400

La sindrome di Rapp-Hodgkin (SRH) è caratterizzata dall'associazione tra displasia ectodermica anidrotica e schisi labiale e/o palatina. Questa sindrome si manifesta di solito nell'infanzia, ma la prevalenza non è nota: finora sono stati descritti meno di 100 casi. La displasia ectodermica è caratterizzata da capelli radi, fragili e secchi e, nell'età adulta, da alopecia, ipoidrosi e intolleranza al calore, anomalie dei denti (ipoponzia, incisivi conici e ipoplasia dello smalto) e unghie displastiche. Sono state osservate altre anomalie, come l'ipopspadia nei maschi, l'occlusione dei punti lacrimali o l'epifora e la facies caratteristica (ipoplasia mascellare, bocca piccola, labbro superiore sottile, naso stretto). La SRH è trasmessa come carattere autosomico dominante ed è dovuta a mutazioni nel gene che codifica per il fattore di trascrizione p63 (definito anche gene della proteina tumorale p73-like [TP73L], localizzato in 3q27). La SRH è clinicamente simile ad altre condizioni che associano displasia ectodermica e schisi del palato: la sindrome anchiloblefaron - anomalie ectodermiche - schisi labiopalatina (sindrome AEC, si veda questo termine), che è anche dovuta alle mutazioni nel gene p63. Di conseguenza, si ritiene che questa sindrome e la SRH costituiscano espressioni variabili della stessa condizione. Tuttavia, la sindrome AEC si differenzia per la presenza di anchiloblefaron e per la significativa frequenza di dermatosi del cuoio capelluto. Non è disponibile nessun trattamento per la SHR e la presa in carico consiste essenzialmente nella correzione della schisi labiopalatina e delle anomalie dei denti. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Associazioni

Fedra ONLUS

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome di Reardon-Baraitser

Vedere: Atassia - sordità - ritardo mentale

Sindrome di Reardon-Hall-Slaney

Vedere: Nanismo mesomelico - palatoschisi - camptodattilia

Sindrome di Refetoff

Vedere: Resistenza generalizzata all'ormone tiroideo

Sindrome di Reginato-Schiapachasse

Vedere: Osteoartropatia cranica

Sindrome di Reinhardt-Pfeiffer

Vedere: Nanismo mesomelico, tipo Reinhardt-Pfeiffer

Sindrome di Reiter

Vedere: Artrite reattiva

Sindrome di Renier-Gabreels-Jasper ORPHA93975

La sindrome di Renier-Gabreels-Jasper è una sindrome da ritardo mentale legata all'X (XLMR) che appartiene al gruppo delle malattie caratterizzate dall'associazione tra ritardo mentale e facies ipotonica (ritardo mentale legato all'X - facies ipotonica; si veda questo termine). La prevalenza non è nota, ma la sindrome è stata descritta nel 1982 in 5 maschi appartenenti a 2 generazioni di una stessa famiglia (3 fratelli e 2 zii materni). La sindrome è caratterizzata dall'associazione tra microcefalia, spasticità, epilessia, sordità e grave deficit cognitivo. La trasmissione è legata all'X con femmine portatrici che presentano microcefalia e intelligenza subnormale. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Renpenning

ORPHA3242

MIM: 309500

La sindrome di Renpenning è caratterizzata da microcefalia, viso lungo e stretto, bassa statura, ipogonadismo e ritardo mentale. Finora sono state descritte 10 famiglie. È il prototipo dei ritardi mentali legati all'X, con espressione completa nei maschi, mentre è asintomatica nelle femmine. In genere, il ritardo mentale è grave ed è presente nel 90-95% dei casi. Al contrario, solo il 20% dei pazienti presenta malformazioni maggiori (anomalie cardiache e/o palatoschisi). È causata da mutazioni nel gene che codifica per la proteina 1 che lega la sequenza delle poliglutamine (PQB1). *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Renpenning (gene PQBP1)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Sindrome di Rett

ORPHA778

MIM: 312750

La sindrome di Rett (RTT) è una malattia neurologica dello sviluppo che interessa il sistema nervoso centrale. La RTT colpisce essenzialmente le femmine ed è una delle cause più comuni di deficit cognitivo grave nelle ragazze. La prevalenza è stimata in 1/9.000 ragazze di 12 anni e la prevalenza nella

popolazione generale è stimata in circa 1/30.000. La RTT classica è caratterizzata da sviluppo apparentemente normale nei primi 6-18 mesi di vita e, successivamente, perdita della motricità grossolana e fine già acquisita, perdita della capacità di interagire e socializzare e comparsa di movimenti stereotipati delle mani. La scoliosi è presente in molti pazienti attorno ai 25 anni. L'evoluzione e la gravità della malattia sono molto variabili e sono state osservate diverse varianti atipiche. Inoltre, sono stati descritti alcuni pazienti maschi, che presentavano un fenotipo simile a quelle delle femmine affette da RTT classica o atipica e, raramente, pazienti maschi affetti da encefalopatia grave ad esordio neonatale e da alterazioni significative della respirazione. Nonostante l'identificazione delle mutazioni nel gene MECP2 (methyl CpG-binding protein 2) legato all'X, nella maggior parte dei pazienti, l'eziologia non è nota. Nei pazienti caratterizzati da un fenotipo clinico molto simile a quello di RTT, sono state identificate recentemente mutazioni in altri due geni, CDKL5 (cyclin-dependent kinase like 5) e Netrin G1. La diagnosi di RTT è clinica e si basa sui criteri diagnostici di Trevathan, recentemente revisionati in occasione di un incontro tra esperti della Società Europea di Neurologia Pediatrica. La diagnosi differenziale si pone con l'autismo, la sindrome di Angelman, la sindrome cataratta - retinopatia - atrofia ottica, precedenti danni cerebrali perinatali o postnatali, difetti congeniti noti del metabolismo, malattie neurodegenerative e malattie neurologiche acquisite secondarie a grave trauma cranico o infezioni. Le malattie da accumulo possono essere escluse in base all'assenza di organomegalia. Dato che la maggior parte delle mutazioni patogeniche di MECP2 nei pazienti affetti da RTT è de novo, il rischio di ricorrenza è basso, anche se sono stati descritti casi di mosaicismo germinale. Lo screening prenatale può essere utile nelle famiglie che hanno un probando emizigote per la mutazione patogenica. La presa in carico è soprattutto sintomatica e si focalizza sull'ottimizzazione delle capacità del paziente. È efficace un approccio multidisciplinare (dietisti, fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti e terapisti musicali). Sono meritevoli di particolare attenzione la scoliosi, lo sviluppo della spasticità e la realizzazione di strategie comunicative efficaci. È essenziale per le famiglie un sostegno psicosociale. Gli approcci farmacologici permettono di migliorare i disturbi del sonno e della respirazione, le crisi epilettiche, i movimenti stereotipati delle mani e lo stato di salute generale. I pazienti affetti da RTT rischiano di sviluppare aritmie pericolose per la sopravvivenza, che si associano a un allungamento dell'intervallo QT. Pertanto si raccomanda di evitare l'uso di alcuni farmaci. Il quadro clinico evolve attraverso stadi per un certo numero di anni e la prognosi è infausta. *Autori: Dott. S.L. Williamson e Prof. J. Christodoulou (novembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett (gene MECP2)

CNR, MANGONE (CS)
Dr. MUGLIA Maria

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)
Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett (gene MECP2)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. LEPORI Maria Barbara, Dr. LOUDIANOS Georgios,
Dr. ZAPPU Antonietta

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett (geni MECP2 e CDKL5)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)
Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett atipica (gene CDKL5)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett

Ospedale Santa Chiara, PISA
Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett (gene MECP2)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett (geni MECP2 e CDKL5)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)
Pr. LARIZZA Lidia, Dr. RUSSO Silvia

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett (gene MECP2)

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)
Dr. CAPONE Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett (gene MECP2)

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)
Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett (geni MECP2, FOXG1 e CDKL5)

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Dr. BRUTTINI Mirella, Dr. MELONI Ilaria, Pr. RENIERI Alessandra

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett (geni CDKL5, MECP2 e FOXG1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett (geni MECP2, CDKL5 e FOXG1)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Associazioni

Associazione CDKL5
AIAS - Associazione Italiana per l'Assistenza agli Spastici - ONLUS
Pro Rett Ricerca - Associazione per la Ricerca sulla Sindrome di Rett - ONLUS
AIR - Associazione Italiana Rett - ONLUS
ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili
ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia
AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome di Rett, forma atipica

ORPHA3095

MIM: 300672

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome Rett forma atipica (gene FOXG1)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi molecolare della sindrome di Rett forma atipica (geni MECP2, CDKL5 e FOXG1)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Sindrome di Revesz-Debus

Vedere: Retinopatia - anemia - anomalie del sistema nervoso centrale

Sindrome di Reynolds

ORPHA779

MIM: 613471

Descritta per la prima volta da Reynolds nel 1970, questa

sindrome associa sclerodermia a cirrosi biliare primitiva. La sclerodermia è soprattutto confinata alla sindrome CREST (calcinosis cutis, fenomeno di Raynaud, alterazione della motilità esofagea, telangectasie). Eccezionalmente è stata osservata sclerodermia diffusa. La sindrome di Reynolds si associa spesso alla sindrome di Gougerot-Sjögren. In base a varie indagini, la frequenza della sclerodermia nella cirrosi biliare primitiva è 3-17%. *Autore: Dott. P. Bartolucci (aprile 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Richardson

Vedere: Paralisi sopranucleare progressiva

Sindrome di Richards-Rundle

ORPHA1399

MIM: 245100

La sindrome di Richards-Rundle è una malattia molto rara, caratterizzata da atassia autosomica recessiva, sordità, deterioramento mentale, distruzione dei muscoli periferici, ipogonadismo ipergonadotropo e chetoaciduria. *Autore: Dott. G. De Michele (novembre 2004)*.

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche

Sindrome di Richieri Costa-Colletto

Vedere: Disostosi acro-fronto-facio-nasale

Sindrome di Richieri Costa-Guion Almeida-Ramos

Vedere: Microbrachicefalia - ptosi - schisi labiale

Sindrome di Richieri Costa-Guion Almeida-Rodini

Vedere: Sindrome blefaro-facio-scheletrica

Sindrome di Richieri Costa-Pereira

ORPHA3102

MIM: 268305

Questa sindrome è caratterizzata da bassa statura, sequenza di Robin, schisi mandibolare, anomalie pre- o postassiali delle mani (compresa ipoplasia dei pollici) e piedi equini. È stata descritta in 14 famiglie brasiliane e in un paziente francese non correlato. Sono stati osservati anche orecchie prominenti a bassa attaccatura e palato ogivale. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Richner-Hanhart

Vedere: Tirosinemia, tipo 2

Sindrome di Ricker

Vedere: Miopatia mionica prossimale

Sindrome di Riley-Day

Vedere: Disautonomia familiare

Sindrome di Ritscher-Schinzel

Vedere: Sindrome 3C

Sindrome di Roberts/SC focomelia

ORPHA3103

MIM: 268300

La sindrome di Roberts (RBS)/SC focomelia (SC) è caratterizzata da ritardo della crescita pre- e postnatale, difetti in riduzione gravi e simmetrici degli arti, anomalie craniofacciali e ritardo mentale grave. La SC focomelia è una forma più lieve rispetto alla RBS. La prevalenza e l'incidenza non sono note. Sono stati descritti meno di 150 casi. Gli arti superiori sono interessati più spesso e in forma più grave rispetto agli arti inferiori. Il difetto è per lo più mesomelic, con maggiore interessamento del radio, agli arti superiori, e del perone, agli arti inferiori. La focomelia è il difetto più grave. Possono essere presenti anche pollici aplasici o ipoplasici, oligodattilia, clinodattilia o sindattilia. Le anomalie craniofacciali comprendono la microcefalia (più grave nei maschi rispetto alle femmine), l'ipoplasia delle ali del naso, l'ipoplasia mascellare, l'ipertelorismo, la micrognazia, gli emangiomi capillari, l'esoftalmo, le rime palpebrali rivolte verso il basso, le orecchie piccole o displastiche, la ridotta trasparenza della cornea, la cataratta, la labio palatoschisi. Esiste una correlazione tra la riduzione degli arti e le malformazioni facciali. Possono essere presenti altri difetti, come le cardiopatie congenite, le cisti renali e l'ipertrofia dei genitali (pene e clitoride). Il ritardo mentale è grave nei pazienti che sopravvivono al periodo neonatale. La trasmissione è autosomica recessiva. La malattia è causata da mutazioni nel gene ESCO2 (8p21.1), che codifica per una proteina che appartiene alla famiglia Eco1/Ctf7 delle acetiltransferasi, coinvolto nella creazione della coesione dei cromatidi fratelli durante la fase S del ciclo cellulare. Le mutazioni di ESCO2 causano un ritardo nella divisione cellulare, un aumento della morte cellulare e una riduzione della proliferazione cellulare. La perdita delle cellule progenitrici durante l'embriogenesi è probabilmente responsabile dei difetti dello sviluppo presenti nella RBS. La diagnosi si basa sulle caratteristiche cliniche e sul cariotipo (che presenta un caratteristico aspetto "a binario" dei cromosomi, dovuto a repulsione delle regioni eterocromatiche e prematura separazione dei centromeri). L'analisi del gene ESCO2 può confermare la diagnosi. La diagnosi differenziale si pone con l'embriopatia da talidomide e le sindromi di Baller-Gerold, Cornelia de Lange e TAR (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale può essere effettuata con l'analisi molecolare sui villi coriali, quando nella famiglia esiste un precedente caso di RBS caratterizzato a livello molecolare. In alternativa, la RBS può essere sospettata a livello ecografico, in base al riscontro delle anomalie caratteristiche, e poi confermata con l'analisi cromosomica. La presa in carico del paziente comprende la correzione chirurgica delle malformazioni facciali, la terapia chirurgica e/o ortopedica dei difetti degli arti e il trattamento del ritardo mentale. La prognosi è relativamente sfavorevole. L'elevata mortalità in epoca neonatale o nella prima infanzia è dovuta alle cardiopatie congenite e alle malformazioni renali. *Autore: Prof. S. Manouvrier-Hanu (settembre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica della sindrome di Roberts

Università degli Studi dell'Aquila, L'AQUILA

Pr. D'ALESSANDRO Elvira

Diagnosi citogenetica della sindrome di Roberts

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi citogenetica della sindrome di Roberts

P.S.I. "Elena d'Aosta", NAPOLI

Dr. ZATTERALE Adriana

Diagnosi citogenetica della sindrome di Roberts

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi molecolare della sindrome di Roberts (gene ESCO2)

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, BARI

Pr. RESTA Nicoletta

Diagnosi citogenetica della sindrome di Roberts

Università degli Studi di Catania, CATANIA

Pr. MATTINA Teresa, Pr. PAVONE Lorenzo

Diagnosi citogenetica della sindrome di Roberts

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Associazioni

Fedra ONLUS

Sindrome di Robinow

ORPHA97360

MIM: 180700

Associazioni

Fedra ONLUS

Sindrome di Robinow, forma dominante ORPHA3107

La sindrome di Robinow è un'associazione di anomalie morfologiche. I segni clinici principali comprendono l'aspetto molto caratteristico del viso (fronte grande con bozze frontali, profilo piatto, naso piccolo con narici anteverse, ipertelorismo ecc.), l'accorciamento degli avambracci, la brachidattilia e l'ipoplasia genitale. L'intelligenza è di solito normale, ma è presente ritardo mentale in circa il 18% dei casi. È una sindrome rara, con oltre 120 casi pubblicati. In origine è stata descritta un'eredità autosomica dominante, ma successivamente sono stati descritti casi recessivi. L'eziologia della forma dominante è ancora sconosciuta, ma è stato scoperto che a causare la forma recessiva sono le mutazioni del gene ROR2 (tyrosine kinase-like orphan receptor). La prognosi è variabile, correlata ai segni presenti, ma in genere è migliore nelle forme dominanti, rispetto a quelle recessive. Nella forma dominante, le anomalie facciali diventano meno marcate con l'età, la statura nell'adulto è normale o, al limite, inferiore alla norma, la pubertà è spontanea nei due sessi e in alcuni pazienti è stata descritta fertilità normale. La diagnosi prenatale è possibile con l'ecografia. Non esiste un trattamento terapeutico; la presa in carico, che è multidisciplinare, deve essere individualizzata (trattamento ortopedico, pediatrico, consulenza genetica). *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Robinow-Sorauf

ORPHA3106

MIM: 180750

La sindrome di Robinow-Sorauf è stata inizialmente descritta in un'ampia famiglia che presentava craniostenosi e duplicazione dell'alluce, a trasmissione autosomica dominante. Le caratteristiche cliniche comprendono la craniostenosi, la plagiocefalia, la faccia piatta, l'ipertelorismo, il naso lungo, appuntito e sottile, le orbite poco profonde, lo strabismo e l'alluce largo, con duplicazione della falange distale. Si tratta di una condizione clinicamente simile alla sindrome di Saethre-Chotzen. Il segno clinico che caratterizza la sindrome di Robinow-Sorauf è l'alluce bifido o parzialmente duplicato. Una revisione dei casi descritti ha fatto ipotizzare che la sindrome di Robinow-Sorauf sia una variante della sindrome di Saethre-Chotzen. Di fatto nelle due condizioni è implicato lo stesso gene. Infatti, l'identificazione di una mutazione frameshift nel gene TWIST in una famiglia con le caratteristiche cliniche della sindrome di Robinow-Sorauf ha rafforzato l'ipotesi che sia una variante allelica della sindrome di Saethre-Chotzen. Lo studio molecolare retrospettivo della famiglia originariamente descritta da Robinow e Sorauf ha permesso di identificare una mutazione nel gene TWIST. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Rokitansky

Vedere: Sindrome di Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

Sindrome di Rombo

ORPHA3110

MIM: 180730

La sindrome di Rombo è caratterizzata da atrofodermia vermiculata, milia, ipotricosi, tricoepitelioma, vasodilatazione periferica con cianosi e carcinoma delle cellule basali. La malattia è stata descritta in 4 generazioni di una stessa famiglia e in altri 2 casi sporadici. Le lesioni cutanee diventano evidenti tra i 7 e i 10 anni e si concentrano soprattutto sul volto. I carcinomi delle cellule basali sono frequenti e si sviluppano intorno ai 35 anni. L'eziologia non è nota. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Rosenthal

Vedere: Deficit congenito del fattore XI

Sindrome di Rothmund-Thomson

ORPHA2909

MIM: 268400

La sindrome di Rothmund-Thomson (RTS) è una genodermatosi caratterizzata da un caratteristico rash facciale (poichiloderma) associato a bassa statura, ritardo della crescita pre- e postnatale, capelli radi, ciglia e/o sopracciglia rade o assenti, cataratta giovanile, anomalie scheletriche, difetti radiali, invecchiamento precoce e predisposizione al cancro. La prevalenza non è nota; sono stati descritti circa 300 casi. La cute è di solito normale alla nascita, ma può svilupparsi un'eritema sulle guance a 3-6 mesi, che in seguito si estende agli arti e alle natiche. Il tronco e l'addome sono di solito risparmiati. Durante il decorso della malattia, si sviluppa un'atrofia cutanea con zone reticolate di ipo- e iperpigmentazione con persistente telangettasia. Altre caratteristiche cliniche sono le anomalie dei denti, la distrofia ungueale e le lesioni ipercheratose palmoplantari. I segni extracutanei sono eterogenei e definiscono due sottotipi di RTS: RTS tipo 1 (RTS1; si veda questo termine) caratterizzata da poichilodermia, displasia ectodermica e cataratta giovanile, e RTD tipo 2 (RTS2; si veda questo termine) caratterizzata da poichilodermia, difetti scheletrici congeniti (fronte prominente, naso a sella e difetti radiali: ipo- o aplasia del pollice o aplasia radiale) e aumento del rischio di osteosarcoma (si veda questo termine) nell'infanzia e di carcinoma cutaneo a cellule squamose in epoca successiva. In alcuni pazienti sono stati descritti sintomi gastrointestinali (emesi e diarrea cronica), respiratori ed ematologici benigni e maligni (anemia, neutropenia e mielodisplasia), ipogonadismo e osteopenia. La RTS è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è eterogenea dal punto di vista genetico: la RTS2 è dovuta alle mutazioni omozigoti o eterozigoti composte del gene dell'elicasi RECQL4 (8q24.3; identificate nel 60-65% dei pazienti), mentre l'eziologia della RTS1 non è nota. La diagnosi si basa sui segni clinici (essenzialmente l'età del paziente e la comparsa e la diffusione della poichilodermia) e sull'analisi molecolare del gene RECQL4. La diagnosi di RTS deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti con osteosarcoma, in particolare se associata ad alterazioni cutanee. La diagnosi differenziale si pone con le altre cause di poichilodermia infantile e con le altre genodermatosi rare con marcata telangettasia (compresa la sindrome di Bloom, lo xeroderma pigmentoso, la sindrome di Kindler, la poichilodermia con neutropenia, la discheratosi congenita;

si vedano questi termini), e le malattie alleliche: la sindrome RAPADILINO (nella quale i difetti radiali sono costanti, è assente la poichilodermia e il rischio di tumore è più basso) e la sindrome di Baller-Gerold (che si associa a craniosinostosi; si vedano questi termini). È consigliata la consulenza genetica per i pazienti affetti da RTS e le loro famiglie. Nei pazienti con RTS2 è opportuno monitorare l'insorgenza dei tumori. La presa in carico comprende il trattamento laser delle lesioni telangectasiche, le visite oftalmologiche annuali e le radiografie in caso di dolore osseo, claudicazione o fratture (segni suggestivi di osteosarcoma). I pazienti affetti da RTS possono essere sensibili agli effetti collaterali della chemioterapia e presentano un rischio elevato di sviluppare tumori secondari (5% di rischio di sviluppare un tumore della cute). La prognosi della RTS è variabile: l'attesa di vita è normale in assenza di tumore, mentre la prognosi dei pazienti con tumore dipende dalla qualità e dalla frequenza dello screening tumorale e della presa in carico. *Autore: Prof. L. Faivre (febbraio 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Rothmund-Thomson, tipo 1 ORPHA221008

MIM: 268400

La sindrome di Rothmund-Thomson tipo 1 è una sottoforma della sindrome di Rothmund-Thomson (RTS; si veda questo termine), che esordisce con caratteristico rash facciale (poichilodermia), associato spesso a bassa statura, capelli radi, ciglia e/o sopracciglia rade e/o assenti e cataratta giovanile bilaterale a progressione rapida. A differenza della RT2, i pazienti affetti da RTS1 non sembrano avere un rischio elevato di tumore. Sono stati descritti circa 300 casi di RTS: la RTS1 rappresenta circa un terzo dei casi. La RTS è trasmessa come carattere autosomico recessivo. Mentre sono state identificate mutazioni nel gene RECQL4 in numerosi pazienti affetti dalla sottoforma RTS2 (si veda questo termine), l'eziologia di RTS1 non è nota. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Rothmund-Thomson, tipo 2 ORPHA221016

MIM: 268400

La sindrome di Rothmund-Thomson tipo 2 è una sottoforma della sindrome di Rothmund-Thomson (RTS; si veda questo termine) che esordisce con un caratteristico rash facciale (poichilodermia), associato spesso a bassa statura, capelli radi, ciglia e/o sopracciglia rade, difetti scheletrici congeniti e rischio elevato di sviluppare un osteosarcoma nell'infanzia e successivamente un carcinoma a cellule squamose. Sono stati descritti circa 300 casi di RTS: la RTS2 rappresenta circa due terzi dei casi. I difetti scheletrici possono essere evidenti (ad esempio, la prominente della fronte, il naso a sella e i difetti congeniti radiali) oppure essere sfumati e apprezzabili solo sulle radiografie. La RTS è trasmessa come carattere autosomico recessivo; la RTS2 è dovuta alle mutazioni omozigoti o eterozigoti composte del gene RECQL4 (8q24.3), mentre l'eziologia della RTS1 (si veda questo termine) non è nota. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2010)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Rotor

ORPHA3111

MIM: 237450

La sindrome di Rotor (RT) è una malattia epatica benigna ereditaria caratterizzata da iperbilirubinemia cronica prevalentemente coniugata e non emolitica e da un quadro istologico normale alla biopsia epatica. La RT è molto rara: la prevalenza esatta non è nota, anche se sono stati descritti circa 50 casi. Viene diagnosticata di solito nei bambini e negli adolescenti, ma già alla nascita è spesso presente un lieve ittero. Il sintomo principale è l'ittero ricorrente lieve o moderato, senza prurito. Possono subentrare raramente coliche addominali e febricola. I livelli della bilirubina totale nel siero sono elevati (in particolare nella forma coniugata: 50-80%), di solito tra 2 e 5 mg/dL. I test ematologici (che comprendono il calcolo delle attività enzimatiche nel fegato) e l'istologia epatica sono normali. Tuttavia, le concentrazioni relative e assolute delle coproporfirine urinarie 1 sono elevate. L'emolisi non è un segno della sindrome; tuttavia, è stata descritta la coereditarietà di altre malattie emolitiche, come il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e la beta talassemia (si vedano questi termini). La RT viene trasmessa come carattere autosomico recessivo: i genitori e i fratelli dei pazienti mostrano caratteristicamente la secrezione di coproporfirine nelle urine, con valori intermedi tra quelli osservati nei pazienti affetti da RT e valori normali. L'esame della ritenzione dei coloranti colefilici indica che la RT è dovuta a un'incapacità del fegato di accumulare la bilirubina coniugata e gli altri anioni colefilici organici. Dato che la base genetica della malattia non è nota e il quadro clinico, quello biochimico e quello istologico non sono specifici, la diagnosi della sindrome RT viene posta per esclusione. La RT deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano iperbilirubinemia prevalentemente coniugata, con un'alterazione non concomitante delle attività enzimatiche nel fegato (l'aminotransferasi, la fosfatasi alcalina e la gamma-glutamil transpeptidasi), in assenza di una condizione settica, di un'anomalia del fegato visibile all'ecografia o di una interferenza farmacologica. In questo caso, le concentrazioni urinarie elevate (dal 250 al 500% oltre la norma) delle coproporfirine totali e delle coproporfirine I sono molto indicative ma non specifiche per RT. Se valutate in associazione con questi dati, l'istologia epatica normale permette in genere di confermare la diagnosi. La diagnosi differenziale principale si pone con la sindrome di Dubin-Johnson (SDJ; si veda questo termine). La SDJ e la RT possono essere differenziate attraverso il dosaggio delle coproporfirine urinarie (i livelli di coproporfirine totali sono normali nella SDJ) e all'istologia epatica (la pigmentazione nera-marroncina del fegato è specifica per la SDJ). Se la biopsia epatica non è possibile o non è indicata, la colescintigrafia 99mTc-HIDA (che mostra una secrezione renale significativa nella RT) o le analisi molecolari (identificazione delle mutazioni del gene ABC2 nei pazienti affetti dalla SDJ) sono utili a differenziare la RT dalla SDJ. Dato che la malattia è benigna, non si raccomanda o non è necessario di solito un trattamento specifico. Si consiglia ai pazienti di evitare l'alcol e i farmaci epatotossici. La prognosi per i pazienti affetti da RT è buona e la diagnosi corretta permette di evitare procedure diagnostiche, trattamenti e follow-up che si rivelano inutili. In assenza di una malattia epatica cronica concomitante, la RT non evolve verso l'insufficienza epatica, la cirrosi o la fibrosi epatica. *Autori: Dott. C. Corpechot e Dott. V. Barnu (gennaio 2010)*.

mente coniugata e non emolitica e da un quadro istologico normale alla biopsia epatica. La RT è molto rara: la prevalenza esatta non è nota, anche se sono stati descritti circa 50 casi. Viene diagnosticata di solito nei bambini e negli adolescenti, ma già alla nascita è spesso presente un lieve ittero. Il sintomo principale è l'ittero ricorrente lieve o moderato, senza prurito. Possono subentrare raramente coliche addominali e febricola. I livelli della bilirubina totale nel siero sono elevati (in particolare nella forma coniugata: 50-80%), di solito tra 2 e 5 mg/dL. I test ematologici (che comprendono il calcolo delle attività enzimatiche nel fegato) e l'istologia epatica sono normali. Tuttavia, le concentrazioni relative e assolute delle coproporfirine urinarie 1 sono elevate. L'emolisi non è un segno della sindrome; tuttavia, è stata descritta la coereditarietà di altre malattie emolitiche, come il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e la beta talassemia (si vedano questi termini). La RT viene trasmessa come carattere autosomico recessivo: i genitori e i fratelli dei pazienti mostrano caratteristicamente la secrezione di coproporfirine nelle urine, con valori intermedi tra quelli osservati nei pazienti affetti da RT e valori normali. L'esame della ritenzione dei coloranti colefilici indica che la RT è dovuta a un'incapacità del fegato di accumulare la bilirubina coniugata e gli altri anioni colefilici organici. Dato che la base genetica della malattia non è nota e il quadro clinico, quello biochimico e quello istologico non sono specifici, la diagnosi della sindrome RT viene posta per esclusione. La RT deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano iperbilirubinemia prevalentemente coniugata, con un'alterazione non concomitante delle attività enzimatiche nel fegato (l'aminotransferasi, la fosfatasi alcalina e la gamma-glutamil transpeptidasi), in assenza di una condizione settica, di un'anomalia del fegato visibile all'ecografia o di una interferenza farmacologica. In questo caso, le concentrazioni urinarie elevate (dal 250 al 500% oltre la norma) delle coproporfirine totali e delle coproporfirine I sono molto indicative ma non specifiche per RT. Se valutate in associazione con questi dati, l'istologia epatica normale permette in genere di confermare la diagnosi. La diagnosi differenziale principale si pone con la sindrome di Dubin-Johnson (SDJ; si veda questo termine). La SDJ e la RT possono essere differenziate attraverso il dosaggio delle coproporfirine urinarie (i livelli di coproporfirine totali sono normali nella SDJ) e all'istologia epatica (la pigmentazione nera-marroncina del fegato è specifica per la SDJ). Se la biopsia epatica non è possibile o non è indicata, la colescintigrafia 99mTc-HIDA (che mostra una secrezione renale significativa nella RT) o le analisi molecolari (identificazione delle mutazioni del gene ABC2 nei pazienti affetti dalla SDJ) sono utili a differenziare la RT dalla SDJ. Dato che la malattia è benigna, non si raccomanda o non è necessario di solito un trattamento specifico. Si consiglia ai pazienti di evitare l'alcol e i farmaci epatotossici. La prognosi per i pazienti affetti da RT è buona e la diagnosi corretta permette di evitare procedure diagnostiche, trattamenti e follow-up che si rivelano inutili. In assenza di una malattia epatica cronica concomitante, la RT non evolve verso l'insufficienza epatica, la cirrosi o la fibrosi epatica. *Autori: Dott. C. Corpechot e Dott. V. Barnu (gennaio 2010)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome di Rozin-Hertz-Goodman

Vedere: Camptodattilia - contratture articolari - anomalie facciali e scheletriche

Sindrome di Rubinstein-Taybi

ORPHA783

MIM: 180849

La sindrome di Rubinstein-Taybi è caratterizzata da anomalie congenite (microcefalia, facies caratteristica, pollici e alluci larghi e ritardo della crescita postnatale), ritardo mentale e disturbi comportamentali. La prevalenza alla nascita è 1/100.000-125.000. Le caratteristiche facciali, che diventano più marcate con l'età, comprendono le sopracciglia fortemente arcuate, le ciglia lunghe, le rime palpebrali oblique verso il basso, il naso a "becco", il palato ogivale e la micrognazia. Sono comuni le cuspidi appuntite degli incisivi permanenti. In molti casi è presente un sorriso atipico associato alla chiusura quasi completa degli occhi. Altre caratteristiche sono le anomalie degli occhi (ostruzione del dotto nasolacrimale, glaucoma congenito, difetti della rifrazione), le cardiopatie congenite, l'iper mobilità articolare e le alterazioni dermatologiche (in particolare, la formazione di cheloidi). La costipazione di solito persiste per tutta la vita. I pazienti possono sviluppare sovrappeso nella tarda infanzia o verso la pubertà. Durante l'infanzia, i pazienti mostrano una propensione a stabilire buoni rapporti sociali. Nell'età adulta, sono frequenti i cambiamenti dell'umore e il comportamento ossessivo-compulsivo. È stato riscontrato un aumento del rischio di tumore (in particolare, leucemia durante l'infanzia e meningioma nell'età adulta). La sindrome è quasi sempre sporadica. Le cause sono la microdelezione del cromosoma 16p13.3, le mutazioni della proteina che lega CREB (CBP, 16p13.3) e le mutazioni della proteina che lega E1A (EP300, 22q13). CBP e EP300 presentano un grado elevato di omologia e svolgono un ruolo importante, in quanto sono coattivatori globali della trascrizione. La patogenesi della sindrome non è nota. La diagnosi si basa sull'esame clinico. In circa il 55% dei pazienti è stata riscontrata un'anomalia molecolare o citogenetica. A volte la sindrome si pone in diagnosi differenziale con la sindrome di Saethre-Chlotzen e con la sindrome di Cornelia de Lange (si vedano questi termini). Il rischio di ricorrenza per i genitori dei pazienti è basso (0,1%). Non sono stati descritti soggetti affetti tra i fratelli dei probandi. Il rischio per i pazienti di avere un figlio affetto supera il 50%. Se nel paziente è stata osservata un'anomalia molecolare o citogenetica, è possibile una diagnosi prenatale efficace nelle gravidanze successive mediante la biopsia dei villi coriali. L'ecografia prenatale permette raramente di ottenere una diagnosi affidabile. La presa in carico dei pazienti è per lo più sintomatica. Sono necessari programmi educativi specifici, che si focalizzano fin dalla prima infanzia sullo sviluppo psicomotorio e sulla terapia del linguaggio. Le attese di vita sono buone, tranne nei bambini affetti da cardiopatie complesse. I tumori maligni e le infezioni respiratorie sono le cause più comuni di morte. *Autore: Prof. R. Hennekam (luglio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Rubinstein-Taybi

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Rubinstein-Taybi

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Rubinstein-Taybi

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE
Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Rubinstein-Taybi

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Rubinstein-Taybi

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Rubinstein-Taybi

Università degli Studi di Pavia, PAVIA
Pr. ZUFFARDI Orsetta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Rubinstein-Taybi

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE
Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Rubinstein-Taybi

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Associazioni

AIAS - Associazione Italiana per l'Assistenza agli Spastici - ONLUS

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Sindrome di Rudd-Klimek

Vedere: Disgenesia caudale familiare

Sindrome di Rudiger

ORPHA3118

MIM: 268650

La sindrome di Rudiger è una sindrome molto rara, descritta solo in una famiglia, in un fratello e una sorella. Associa un grave difetto di crescita con anomalie delle estremità (dita corte, unghie ipoplasiche, contratture in flessione del palmo delle mani e linea delle quattro dita spessa), anomalie urogenitali (stenosi ureterovesicale, micropene, ernia inguinale nel fratello, utero bicornone nella sorella) e una facies caratteristica (viso grossolano con fronte prominente, sella nasale piatta, naso tozzo, schisi del palato molle). La prognosi è grave, in quanto entrambi i pazienti sono morti nella prima infanzia. Anche se l'eziologia resta sconosciuta, è probabile che la malattia si trasmetta con modalità autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Ruvalcaba

ORPHA3121

MIM: 180870

La sindrome di Ruvalcaba è una rarissima malattia che associa ritardo mentale e di sviluppo, anomalie scheletriche, genitali e facciali. La prevalenza non è nota. I pazienti mostrano una facies tipica con bocca piccola, naso aquilino, ali del naso ipoplasiche e microcefalia. I segni scheletrici comprendono la cifoscoliosi, il torace stretto e carenato, l'accorciamento metatarsale e metacarpale, l'epifisite (malattia di Scheuermans) e l'anomalia di Dandy-Walker. Sono anche presenti ipoplasia genitale e lesioni ipoplasiche della cute. Dato che sono affetti più maschi che femmine, è stata presa in considerazione l'ipotesi di una trasmissione semidominante legata all'X. In alcuni pazienti, la sovrapposizione fenotipica tra la sindrome di Ruvalcaba, di Hunter-McAlpine e la sindrome trico-rino-falangea tipo 3 rende la diagnosi incerta. I pazienti necessitano di una presa in carico multidisciplinare da parte dell'ortopedico, del reumatologo e dello psicologo. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Saal-Greenstein

Vedere: Sindrome Robinow-simile

Sindrome di Saethre-Chotzen

ORPHA794

MIM: 101400

La sindrome di Saethre-Chotzen (SSC) è una forma ereditaria caratterizzata dalla fusione prematura delle suture craniche (craniosinostosi) e da anomalie degli arti. Le caratteristiche cliniche più comuni, presenti in oltre un terzo dei pazienti, comprendono sinostosi coronale, brachicefalia, bassa attaccatura dei capelli, asimmetria facciale, ipertelorismo, alluci grossi e clinodattilia. La prevalenza alla nascita è stata stimata in 1/25.000-1/50.000 ma, dato che il fenotipo può essere molto lieve, è probabile che la sindrome sia sottodiagnosticata. La SSC viene ereditata come mutazione autosomica dominante, con elevata penetranza ed espressività variabile. Il gene TWIST, mappato sul cromosoma 7, in 7p21-p22, è responsabile della malattia e codifica per un fattore di trascrizione che regola lo sviluppo delle cellule mesenchimali del cranio, durante la formazione del tubo neurale. Alcuni pazienti con un fenotipo sovrapposto a quello della SSC presentano mutazioni nel gene FGFR3 (recettore del fattore di crescita dei fibroblasti di tipo 3); in particolare, i pazienti portatori della mutazione Pro250Arg nel gene FGFR3 (sindrome di Muenke) possono avere segni simili a quelli affetti dalla SSC. Le mutazioni del gene TWIST si associano a una significativa variabilità fenotipica intra- e interfamiliare. *Autori: Prof. L. Clauser e Dott. M. Galié (luglio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Saethre-Chotzen (gene TWIST1)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare della sindrome di Saethre-Chotzen (geni TWIST1, FGFR2 e FGFR3)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome di Saethre-Chotzen (geni FGFR2 e FGFR3)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare della sindrome di Saethre-Chotzen (gene TWIST1)

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CASTIGLIA Lucia, Dr. FICHERA Marco

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Saethre-Chotzen

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi molecolare delle craniosinostosi (geni FGFR3 e FGFR2)

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare delle craniosinostosi

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi molecolare della sindrome di Saethre-Chotzen (gene TWIST1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Sindrome di Saito-Kuba-Tsuruta

Vedere: Ipoplasia peronale e cubitale - anomalie renali

Sindrome di Sakati-Nyhan

ORPHA3128

MIM: 101120

La sindrome di Sakati-Nyhan è una malattia rara, che appartiene al gruppo delle acrocefalopolisindattilie (ACPS). Oltre alle classiche caratteristiche della ACPS (craniosinostosi, acrocefalia, sindattilia di alcune dita delle mani e dei piedi, polidattilia), la sindrome di Sakati-Nyhan presenta anche anomalie delle ossa degli arti inferiori, cardiopatia congenita, anomalie delle orecchie e della cute. Tutti i casi sono sporadici e sono causati da una mutazione de novo. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Salcedo

Vedere: Malattia renale nail-patella-simile

Sindrome di Saldino-Mainzer

ORPHA140969

MIM: 266920

La sindrome di Saldino-Mainzer è caratterizzata dall'associazione tra una malattia renale, la distrofia pigmentosa retinica, l'ataxia cerebellare e la displasia scheletrica. Finora sono stati descritti circa 10 casi. È stata riportata anche bassa statura che varia da lieve a moderata. Le analisi radiologiche rivelano falangi accorciate con epifisi a forma di cono. Sono comuni anomalie epifisarie e metafisarie a livello del femore. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Salti-Salem

Vedere: Ipogonadismo ipogonadotropo - alopecia

Sindrome di Sandifer

ORPHA71272

La sindrome di Sandifer è una malattia distonica parossistica del movimento associata a reflusso gastroesofageo e, in alcuni casi, ernia iatale. La prevalenza non è nota. L'esordio di solito si verifica durante l'infanzia o nella prima infanzia. I movimenti distonici sono caratterizzati da un'anomala postura della testa e del collo (collo torto) e da grave incurvamento della colonna vertebrale dorsale. Le crisi di solito durano 1-3 minuti e possono verificarsi più di 10 volte al giorno, anche se sono correlate all'ingestione di alimenti. Sono stati osservati anche vomito, denutrizione, anemia, disturbi epigastrici, ematemesi e movimenti oculari anomali. L'esofagite da reflusso è comune. I movimenti distonici si associano al reflusso gastroesofageo, ma il meccanismo fisiopatologico non è ancora stato definito con esattezza. Alcuni studi hanno indicato che la postura distonica è un riflesso patologico che si verifica in risposta a dolori addominali causati dal reflusso gastroesofageo e dall'esofagite. Sebbene siano stati ottenuti risultati discordanti, alcuni autori hanno ipotizzato che la postura distonica riduca i dolori addominali. La sindrome di Sandifer viene diagnosticata in base all'associazione tra il reflusso gastroesofageo e i disturbi caratteristici del movimento. Gli esami neurologici sono di solito normali. Tuttavia, in assenza di indicazioni chiare sul reflusso gastroesofageo, è facile sbagliare la diagnosi scambiandola con gli spasmi infantili, la distonia parossistica o l'epilessia. La diagnosi precoce della sindrome è essenziale, in quanto il trattamento efficace del reflusso gastroesofageo (con una terapia farmacologica o un intervento chirurgico) comporta la risoluzione dei disturbi di movimento. La prognosi è buona. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Sanjad-Sakati

ORPHA2323

MIM: 241410

La sindrome di Sanjad-Sakati (SSS) è una malattia autosomica recessiva molto rara. È caratterizzata da ipoparatiroidismo congenito, ritardo mentale e della crescita, convulsioni e dismorfismi, che comprendono microcefalia, anomalie facciali, oculari e dentali, mani e piedi corti. La prevalenza non è nota. Questa sindrome corrisponde alla forma autosomica recessiva della sindrome di Kenny-Caffey (KCS), con la quale condivide segni clinici simili, in assenza di osteosclerosi e infezioni batteriche ricorrenti, che non sono presenti nella SSS. L'analisi di linkage ha infatti confermato che la SSS e la KCS condividono lo stesso aplotipo ancestrale comune, che mappa sulla regione 1q42-q43, suggerendo così l'effetto fondatore di una mutazione comune. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che sia la KCS autosomica recessiva che la SSS sono causate da mutazioni (delezioni, troncamenti) nel gene BCE (chaperonina-tubulina-specifica E). Il gene codifica per una proteina che appartiene alle chaperonine, coinvolta nella via di assemblaggio della tubulina. Il difetto può alterare il traffico cellulare, la trasduzione del segnale e/o la migrazione cellulare. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Say-Barber-Miller

ORPHA3132

MIM: 251240

La sindrome di Say-Barber-Miller è caratterizzata da dismorfismi facciali, microcefalia, ritardo dello sviluppo e grave ritardo dell'accrescimento postnatale. È stata descritta in 2 fratelli nati da genitori non affetti. Altre caratteristiche cliniche erano l'ipogonadismo, le contratture in flessione, l'ipoplasia della rotula, la scoliosi, l'eczema e le infezioni ricorrenti. La facies era peculiare con fronte spiovente, naso a "becco", orecchie grandi e prominenti e micrognazia. Durante l'infanzia, nei due fratelli sono stati riscontrati bassi livelli di gammaglobuline sieriche e anomalie della chemiotassi. L'ipogammaglobulinemia è migliorata con l'età, contrariamente alle anomalie della chemiotassi e alle infezioni ricorrenti. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Sindrome di Say-Field-Coldwell

ORPHA3133

MIM: 190650

Questa sindrome è caratterizzata da pollici trifalangei, brachidattilia, camptodattilia, dislocazione ricorrente della rotula e statura relativamente bassa. È stata descritta in una donna e nelle sue 3 figlie. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Say-Meyer

Vedere: Trigonocefalia - bassa statura - ritardo della crescita

Sindrome discefalica di François

Vedere: Sindrome di Hallermann-Streiff-François

Sindrome di Scheie

ORPHA93474

MIM: 607016

Vedere: Mucopolisaccaridosi, tipo 1

Sindrome di Schilbach-Rott

Vedere: Ipotelorismo - palatoschisi - ipospadia

Sindrome di Schimke

Vedere: Displasia immuno-ossea di Schimke

Sindrome di Schimmelpenning

Vedere: Sindrome del nevo sebaceo lineare

Sindrome di Schinzel-Giedion

ORPHA798

MIM: 269150

La sindrome di Schinzel-Giedion è una malattia rara autosomica recessiva, caratterizzata da malformazioni multiple, che comprendono vari dismorfismi (ipoplasia della parte centrale del viso, proptosi oculare, solco profondo sotto la palpebra inferiore, ipertelorismo e, soprattutto, tratti grossolani). Le ossa non sono fuse e le fontanelle sono aperte. Il collo è corto con cute ridondante. Le malformazioni urogenitali sono praticamente costanti: l'idronefrosi mono- o bilaterale è il difetto renale più comune, mentre nei maschi si riscontra spesso micropene o ipospadia e, nelle femmine, ipoplasia delle grandi e delle piccole labbra. Le alterazioni scheletriche costituiscono i sintomi principali della sindrome, con sindromi delle ossa eso- e sovraoccipitali (che scompaiono nei primi mesi), sclerosi della base del cranio, costole larghe, ossa pubiche ipoplasiche e diafisi delle ossa lunghe spesso ispessite. Sono state riportate altre malformazioni (cuore, coane), ma non sono costanti. L'esito della sindrome è spesso fatale nelle prime settimane di vita. I bambini che sopravvivono sono gravemente ritardati e presentano attacchi epilettici entro i primi mesi di vita. Non sono disponibili marker biologici o genetici. Il cariotipo è normale, anche in alta risoluzione. La diagnosi prenatale è morfologica, soprattutto basata sul riscontro delle malformazioni renali. *Autore: Prof. P. Labruno (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Schmitt-Gillenwater-Kelly

Vedere: Ipoplasia radiale - pollici trifalangei - ipospadia - dia-stema mascellare

Sindrome di Schnitzler

ORPHA37748

La sindrome di Schnitzler è definita da un'unica e particolare associazione di segni clinici e biologici che comprendono orticaria cronica, febbre intermittente, dolore osseo, artralgia o artrite e gammopatia da IgM monoclonali. Schnitzler, un dermatologo francese, descrisse la sindrome nel 1972; da allora sono stati segnalati oltre 50 pazienti. Non esiste un marker biologico per questa malattia; la diagnosi richiede la combinazione di accertamenti clinici, biologici e radiologici, nonché l'esclusione di altre patologie. I criteri diagnostici per la sindrome comprendono il rash cutaneo orticarioide, la componente monoclonale di IgM e almeno due dei seguenti criteri: febbre, artralgia o artrite, dolori ossei, linfonodi palpabili, epato- o splenomegalia, VES elevata, leucocitosi, anomalie morfologiche dell'osso. Il trattamento è difficile e di scarsa efficacia. I FANS (antinfiammatori non steroidei) costituiscono i farmaci di prima scelta per il trattamento dei pazienti e possono essere associati a colchicina o dapsone. I farmaci steroidei e immunosoppressori sono indicati solo quando i

sintomi sistemici, come la febbre o l'artralgia, sono particolarmente debilitanti e non rispondono alla terapia con i FANS. In rari casi l'anemia infiammatoria invalidante può richiedere l'utilizzo di steroidi e agenti alchilanti. *Autore: Dott. D. Lipsker (maggio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Schofer-Beetz-Bohl

Vedere: Diabete insipido nefrogeno - calcificazione intracranica

Sindrome di Scholte-Begeer-Van Essen

Vedere: Ritardo mentale - calvizie - lussazione della rotula - acromicria

Sindrome di Schwartz-Jampel

ORPHA800

MIM: 245160

La sindrome di Schwartz-Jampel (SSJ) è caratterizzata da miotonia e anomalie osteoarticolari. Finora sono stati descritti circa 100 casi. I segni clinici compaiono subito dopo la nascita. La miotonia si manifesta con una facies caratteristica, associata a blefarofimosi e a un aspetto grinzoso del viso. Sono state segnalate anche orecchie a bassa attaccatura, anomalie dell'orecchio esterno e micrognazia. Le limitazioni della mobilità articolare causano un'andatura barcollante. La rigidità articolare è progressiva e raggiunge la sua massima espressione durante l'adolescenza. Si osservano spesso appiattimento dei corpi vertebrali, displasia delle anche, incurvamento delle diafisi e irregolarità delle epifisi. Il quadro clinico comprende anche bassa statura, irsutismo, miopia e ipotrofia testicolare. La trasmissione è autosomica recessiva. Il gene-malattia, HSPG2 (1p36), codifica per il perlecano, una delle principali componenti della matrice cellulare. L'elettromiografia rivela miotonia, mentre le anomalie osteoarticolari sono apprezzabili con le radiografie. Il deficit di perlecano può essere evidenziato con analisi immunocitochimiche della cute e sulle biopsie muscolari o sulle colture di fibroblasti. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Stuve-Wiedemann (si veda questo termine), che si distingue dalla SSJ per le anomalie scheletriche e perché la prognosi si aggrava più precocemente. Nella diagnosi differenziale, devono anche essere considerate le forme gravi di miotonia congenita e le miotonie associate a mutazioni del canale del sodio. Il trattamento della miotonia è problematico, ma alcuni studi hanno suggerito che la carbamazepina possa migliorare i sintomi. La malattia sembra stabilizzarsi dopo l'adolescenza. *Autore: Prof. B. Fontaine (giugno 2007)*.

Associazioni

Fedra ONLUS
UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Sindrome di Scott

ORPHA806

MIM: 262890

La sindrome di Scott è una patologia estremamente rara caratterizzata da episodi emorragici. A oggi sono stati descritti solo 3 casi. I parametri emostatici dei pazienti sono normali, fatta eccezione per il ridotto consumo di protrombina durante la coagulazione del sangue intero, come dimostra il tempo di protrombina sierico (SPT). La diatesi emorragica è spiegata da un difetto dell'attività procoagulante espresso dalle piastrine stimolate, che sono incapaci di esporre i fosfolipidi anionici e di rendere disponibili le microparticelle procoagulanti. L'esposizione degli aminofosfolipidi, soprattutto le fosfatidilserine, sulla superficie delle piastrine stimolate o delle microparticelle derivate, è essenziale per l'assemblaggio dei complessi enzimatici coinvolti nella coagulazione. La sindrome

me è trasmessa con modalità autosomica recessiva e, sebbene in un paziente siano stati segnalati due tipi di mutazione che potrebbero contribuire alla sindrome di Scott (risultanti in un difetto del traffico del trasportatore dell'ATP ABCA1 e in una significativa riduzione dei livelli dell'mRNA di ABCA1), la mutazione-malattia deve ancora essere identificata. *Autori: Dott. F. Toti, Dott. D. Kerbiriou-Nabias e Dott. J.M. Freyssinet (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Scott-Bryant-Graham

Vedere: Sindrome craniodigitale - ritardo mentale

Sindrome di Seaver-Cassidy

Vedere: Dismorfismi facciali - scroto a scialle - iperlassità legamentosa

Sindrome di Sebastian

ORPHA807

MIM: 605249

La sindrome di Sebastian appartiene al gruppo delle sindromi MYH9, che comprende altre tre varianti alleliche, a espressione fenotipica simile: l'anomalia di May-Hegglin e le sindromi di Fechtner e di Epstein. La prevalenza della sindrome di Sebastian non è nota. Queste sindromi sono caratterizzate da macrotrombocitopenia, spesso grave, ma paradossalmente paucisintomatica o addirittura asintomatica. La macrotrombocitopenia è caratterizzata da piastrine giganti, definite da un diametro superiore o uguale a quello del globulo rosso. La sindrome di Sebastian, come l'anomalia di May-Hegglin, è una forma ematologica pura di sindrome MYH9, caratterizzata da macrotrombocitopenia, associata a inclusioni citoplasmatiche della linea granulocitaria, simili a quelle riscontrate nei malati colpiti dalla sindrome di Fechtner. Tuttavia, non sono presenti né la sordità neurosensoriale né la nefropatia, che caratterizzano quest'ultima condizione. Le inclusioni sono più piccole, rispetto a quelle osservate nell'anomalia di May-Hegglin e, di solito, sono numerose e difficili da individuare con le colorazioni citologiche standard. La sintomatologia emorragica è rara e spesso modesta (porpora trombocitopenica: epistassi, emorragie, ecchimosi). La sindrome di Sebastian è trasmessa come carattere autosomico dominante, spesso correlato a una mutazione del gene MYH9. Questo gene è localizzato in 22q12-13 e codifica per la catena pesante della miosina non muscolare tipo IIA (MNMIIA), che è espressa in alcune cellule ematiche (polimorfonucleati, monociti e piastrine), nella cecilia e nei reni. Queste anomalie molecolari causano una dimerizzazione anomala della proteina MNMIIA, che diventa instabile e precipita con la MNMIIA normale nel citoplasma dei globuli bianchi, formando inclusioni citoplasmatiche. Questa anomala dimerizzazione compromette l'organizzazione del citoscheletro nei megacariociti, provocando la macrotrombocitopenia. La maggior parte dei pazienti non soffre di emorragie significative, e pertanto non è necessario nessun trattamento specifico. Tuttavia, nel caso di interventi chirurgici, possono essere utili le trasfusioni piastriniche. L'aspettativa di vita è normale. *Autore: Dott. C. Trichet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Seckel

ORPHA808

MIM: 210600

La sindrome di Seckel, una malattia autosomica recessiva, è la forma più comune di nanismo osteodisplasico microcefalico. La sindrome di Seckel è caratterizzata da nanismo proporzionato a insorgenza prenatale, grave microcefalia con testa simi-

le a quella di un uccello e ritardo mentale. Anomalie ematologiche con rotture cromosomiche sono state riscontrate solo in un sottogruppo di pazienti. La diagnosi differenziale con il nanismo osteodisplastico microcefalico tipo 2 può essere posta solo mediante indagini radiologiche complete nei primi anni di vita. Oltre a un'ampia eterogeneità fenotipica osservata tra gli affetti, è stata evidenziata anche un'eterogeneità genetica, con l'identificazione ad oggi di tre loci, con la mappatura degli omozigoti: SCKL1 (3q22.1-q24, gene ATR dell'atassia-telangiectasia e della proteina legata a Rad-3), SCKL2 (18p11.31-q11.2, gene non noto) e SCKL3 (14q23, gene non noto). SCKL2 sembra essere il locus predominante per la sindrome di Seckel. Il ritardo mentale è di solito grave e i pazienti hanno bisogno di assistenza specifica. Nel caso di alterazioni ematologiche associate (anemia, pancitopenia, leucemia mieloide acuta) è necessaria una terapia appropriata. *Autori: Dott. L. Faivre e Dott. V. Cormier-Daire (aprile 2005)*.

Associazioni

Fedra ONLUS

Sindrome di Sedlackova

Vedere: Monosomia 22q11

Sindrome di Seemanova-Lesny

Vedere: Sindrome microcefalia - microcornea, tipo Seemanova

Sindrome di Seemanova, tipo 2

Vedere: Sindrome da rotture cromosomiche, tipo Nijmegen

Sindrome di Segawa

Vedere: Distonia Dopa-sensibile

Sindrome di Segawa, autosomica dominante

Vedere: Distonia Dopa-sensibile, autosomica dominante

Sindrome di Segawa, autosomica recessiva

Vedere: Distonia Dopa-sensibile, autosomica recessiva

Sindrome di Selig-Benacerraf-Greene

Vedere: Displasia renale - megalocisti - sirenomelia

Sindrome di Sellars-Beighton

Vedere: Sordità - anomalie delle orecchie - paralisi facciale

Sindrome di Sengers

Vedere: Cataratta - cardiomiopatia

Sindrome di Sengers-Hamel-Otten

Vedere: Idrocefalo - obesità - ipogonadismo

Sindrome di Senior

Vedere: Brachimorfismo - onicodisplasia - disfalangismo

Sindrome di Senior-Boichis

ORPHA84081

MIM: 263200

La sindrome di Boichis consiste nell'associazione tra la nefroftisi congenita, che esita in insufficienza renale, e la fibrosi epatica. È stata descritta in 5 soggetti di una famiglia, due

dei quali deceduti per insufficienza renale. In una famiglia è stata osservata l'associazione tra la sindrome di Boichis, la degenerazione tapetoretinica e il deficit cognitivo. Questa associazione è stata definita sindrome di Senior-Boichis, e potrebbe essere la stessa entità. Questa condizione è stata descritta successivamente in un ragazzo di 12 anni. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Senter

Vedere: Sindrome KID/HID

Sindrome di Sezary

ORPHA3162

La sindrome di Sezary (SS) è la variante leucemica del linfoma cutaneo a cellule T. È caratterizzata da eritroderma esfoliativo, adenopatie periferiche e cellule linfoidi atipiche nel sangue. L'incidenza della SS non è nota, si aggira intorno a 30-40 nuovi casi all'anno negli Stati Uniti. Anche se è stato riportato un ampio spettro di anomalie cromosomiche, l'eziologia della SS non è nota. I principali segni clinici comprendono eritroderma, cheratoderma palmoplantare, alopecia, onicodistrofia, ectropion, prurito con brividi, "sensazione di freddo" e facies leonina. Le analisi ematologiche utili a definire la SS sono il numero assoluto di cellule di Sezary non inferiore a 1.000 per mm³; l'aumento delle cellule CD3 o CD4, in un rapporto CD4/CD8 di 10 o oltre; l'espressione aberrante dei marcatori delle cellule T alla citometria a flusso; il deficit di espressione di CD7 sulle cellule T; l'aumento del numero relativo o assoluto dei linfociti, con dimostrazione di un clone a cellule T nel sangue, con il Southern Blot o la PCR e un clone a cellule T con anomalie cromosomiche. Nonostante siano stati sperimentati numerosi protocolli, il trattamento della SS resta ancora un problema aperto. *Autore: Prof. M.G. Berengo (febbraio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Sezary (geni TCRgamma e TCRbeta)

Istituto Dermatologico dell'Immacolata - IRCCS, ROMA
Pr. FARAGGIANA Tullio, Dr. PEREZ Marie

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di Sezary

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA
Dr. LA STARZA Roberta, Pr. MECUCCI Cristina

Diagnosi molecolare delle malattie linfoproliferative della linea B e T

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare dei linfomi (gene BCL2)

Azienda Ospedaliera "Infermi", RIMINI
Dr. BAGLI Laura, Dr. INNOCETA Anna Maria, Pr. RAVAIOLI Alberto

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome di Shah-Waardenburg

Vedere: Sindrome di Waardenburg-Shah

Sindrome di Shapiro

Vedere: Ipotermia periodica spontanea

Sindrome di Sharp

Vedere: Malattia mista del tessuto connettivo

Sindrome di Sheldon-Hall

ORPHA1147

MIM: 601680

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Sheldon-Hall (geni TNNI2 e TNNI3)

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA
Pr. *BARLATI Sergio, Dr. MARCHINA Eleonora*

Sindrome di Shoeker

Vedere: Alopecia - epilessia - piorrea - ritardo mentale

Sindrome di Shprintzen

Vedere: Monosomia 22q11

Sindrome di Shprintzen-Goldberg

ORPHA2462

MIM: 182212

La sindrome di Shprintzen-Goldberg è una malattia estremamente rara (finora sono stati descritti meno di 50 casi) che è di solito caratterizzata da un habitus Marfanoid associato ad anomalie craniofacciali (craniosinostosi, facies dismorfica caratteristica), scheletriche e cardiovascolari, e difficoltà di apprendimento. I casi sono sporadici e in alcuni pazienti sono state identificate le mutazioni del gene della fibrillina-1. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Shulman

Vedere: Fascite con ipereosinofilia

Sindrome di Shwachman-Diamond

ORPHA811

MIM: 260400

La sindrome descritta da Shwachman e Diamond nel 1964 associa difetti ematologici e una sindrome dismorfica caratterizzata da lipomatosi del pancreas, che causa insufficienza pancreatica. Questa malattia è estremamente rara; in Francia, sono stati descritti meno di 100 casi. Alla RMN si osserva un caratteristico segnale ridotto in T2. Altri segni clinici comprendono le alterazioni cutanee (ittiosi), i difetti ossei, come la disostosi metafisaria, il torace carenato e il ritardo psicomotorio. Si osservano anche neutropenia associata a ridotta chemiotassi e lievi trombocitopenia e anemia, con aumento dei livelli di emoglobina fetale. Questa grave patologia ematologica tende a peggiorare nel tempo e nel 25% dei casi evolve verso l'aplasia. Nonostante le analogie con la sindrome di Pearson, la sindrome di Shwachman-Diamond non può essere spiegata da difetti del DNA mitocondriale. Nella maggior parte dei pazienti sono state riscontrate mutazioni nel gene SBDS, localizzato sul cromosoma 7. Si tratta di un gene pleiotropico, che difficilmente spiega il complesso quadro clinico. Il trattamento dei pazienti può essere dietetico (sommministrazione di enzimi pancreatici, supporto nutrizionale e vitaminico), fino a quando la neutropenia rimane poco importante e asintomatica. In qualche caso il fattore di crescita G-CSF può essere utile. I pazienti presentano un rischio elevato di leucemia secondaria, soprattutto mieloblastica acuta, tipo FAB 5 o 6, oppure un rischio di sindrome mielodisplastica, con anomalie citologiche, in particolare anomalie citologiche clonali, che di solito coinvolgono il cromosoma 7. Quando la malattia evolve verso l'aplasia midollare o la trasformazione tumorale, si impone il trapianto di midollo osseo. *Autore: Dott. J. Donadieu (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Shwachman-Diamond

Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona, VERONA
Dr. *NICOLIS Elena, Dr. RIZZOTTI Paolo*

Diagnosi molecolare della sindrome di Shwachman-Diamond (gene SBDS)

Università degli Studi di Pavia, PAVIA
Pr. *DANESINO Cesare, Dr. MINELLI Antonella*

Associazioni

AISS - Associazione Italiana Sindrome di Shwachman
AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Sindrome di Sidransky-Feinstein-Goodman

Vedere: Sindrome ICE

Sindrome di Siegler-Brewer-Carey

ORPHA3167

La sindrome di Siegler-Brewer-Carey è caratterizzata da cararatta, otite media, malassorbimento intestinale, infezioni respiratorie croniche e difetto di crescita. È stata descritta nei 2 figli di genitori consanguinei. I pazienti presentavano anche polmonite ricorrente e iperazotemia progressiva, che evolveva verso l'insufficienza renale terminale. I due bambini sono morti per infezioni gravi (sepsi, meningite). È stata proposta una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Siewert

Vedere: Sindrome da cilia immobili, tipo Kartagener

Sindrome di Sillence

ORPHA3168

MIM: 113450

La sindrome di Sillence (sindrome da brachidattilia e sinfalan-gismo) è sovrapponibile alla brachidattilia tipo A1 (per la presenza di un accorciamento variabile delle falangi medie di tutti i raggi), associata a sinfalan-gismo (le falangi distali assumono una forma a pedone di scacchi). Sono anche caratteristici la scoliosi, il piede piatto e l'alta statura. La sindrome è stata descritta in una famiglia con 5 individui affetti su 3 generazioni successive. La trasmissione sembra essere autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Silver

Vedere: Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 17

Sindrome di Silver-Russell

ORPHA813

MIM: 180860

La sindrome di Silver-Russell è caratterizzata da ritardo della crescita a esordio prenatale, facies caratteristica e asimmetria degli arti. L'incidenza è stimata in 1-30/100.000 casi; sono stati descritti circa 400 casi. Il peso è maggiormente compromesso rispetto alla statura, per la scarsità del pannicolo adiposo sottocutaneo. È presente ritardo dell'età ossea proporzionato alla bassa statura. La fontanella può chiudersi tardivamente. La circonferenza cranica è normale, a differenza del resto del corpo, e conferisce un aspetto pseudoidrocefalico. La fronte, larga e prominente, contrasta con il viso triangolare e piccolo, con il mento piccolo e appuntito, la bocca larga con labbra

sottili e angoli rivolti verso il basso, gli occhi grandi e le sclere blu. Nel 60-80% dei casi è stata osservata asimmetria degli arti, di solito parziale ma non progressiva. Sono comuni la brachidattilia e/o la clinodattilia del V dito. Si può osservare un relativo rallentamento nel raggiungimento delle tappe dello sviluppo motorio e in casi rari si può riscontrare un lieve deficit cognitivo. L'etiologia è eterogenea. Molti casi sono sporadici. Nel 10% dei pazienti è stata osservata disomia uniparentale materna del cromosoma 7. Circa il 30% dei casi mostra ipometilazione del gene H19, localizzato sulla regione 11p15 soggetta a imprinting. L'ipometilazione è dovuta in molti casi a un meccanismo epigenetico o a un microriarrangiamento genomico, come la microduplicazione materna della regione critica. La diagnosi è soprattutto clinica, in assenza di test biologici specifici, ma viene confermata dall'eventuale riscontro di anomalie molecolari. La diagnosi differenziale si pone con il ritardo della crescita prenatale da disfunzione placentare, con alcune anomalie cromosomiche in mosaico o alterazioni strutturali, con la progeria neonatale (sindrome di Wiedemann-Tautenstrauch), con la sindrome 3M e il nanismo MULIEBRY (si vedano questi termini). La consulenza genetica fa riferimento al meccanismo molecolare responsabile del quadro clinico. Il rischio di ricorrenza è estremamente basso nei casi di disomia uniparentale del cromosoma 7 o di anomalie epigenetiche della regione 11p15. Di solito non è possibile la diagnosi prenatale (in quanto la maggior parte dei casi è sporadica). Il trattamento è sintomatico. La terapia con l'ormone della crescita può aumentare la velocità della crescita e l'altezza finale, che però non raggiunge i valori normali. Fatta eccezione per la bassa statura e la corporatura esile, la prognosi a lungo termine è buona. L'emi-ipotrofia si associa a un aumento del rischio di tumore. *Autore: Dott. A. Toutain (settembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Silver-Russell

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA
Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi molecolare della sindrome di Silver-Russell

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome di Silver-Russell

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome di Silver-Russell

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della sindrome di Silver-Russell

(Det. UPD)
B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Sindrome di Silver-Russell da difetto dell'imprinting di 11p15

ORPHA231140

MIM: 180860

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Silver-Russell (geni H19, UPD7)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)
Pr. LARIZZA Lidia, Dr. RUSSO Silvia

Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel

ORPHA373

MIM: 312870

La sindrome di Simpson-Golabi-Behmel (SGBS) è caratterizzata da iperaccrescimento pre- e postnatale, dismorfismi facciali e varie e incostanti malformazioni viscerali e scheletriche. La prevalenza non è nota. Sono stati descritti oltre 100 pazienti. I dismorfismi facciali comprendono la macrocefalia, con viso caratteristico dai lineamenti grossolani (che diviene meno evidente nell'età adulta), mandibola grande e

prominente, radice del naso allargata e palatoschisi. Le mani e i piedi sono corti e larghi. Inoltre, possono essere presenti capezzoli soprannumerari, anomalie delle coste, torace infossato, epatosplenomegalia, ernia ombelicale o inguinale e criptorchidismo. Le cardiopatie sono presenti in circa un terzo dei casi. Il ritardo mentale è raro e di solito lieve. Tuttavia, le difficoltà nel linguaggio sono frequenti e sono stati anche osservati problemi psicosociali. Il rischio di tumori embrionali, come il tumore di Wilms, il neuroblastoma e l'epatoblastoma, è aumentato, con una frequenza totale di neoplasia di circa 10%. La trasmissione è recessiva legata all'X. Il gene principale è stato mappato in Xq26 e codifica per un proteoglicano extracellulare, il glicoproteo 3 (GPC3), espresso soprattutto nei tessuti di derivazione mesodermica, come i reni, il fegato e i polmoni. Il GPC3 è un proteoglicano eparansolfato, che interagisce con IGF-2 (insulin-like growth factor 2), interferendo con l'attività di segnale. La mutazione nel gene GPC3 non è presente in tutti i pazienti; questo suggerisce che in alcuni casi possano essere implicati altri loci. È stata mappata sul cromosoma Xp22 una variante più grave di questa sindrome (si veda la sindrome di Simpson-Golabi-Behmel tipo 2), descritta in un'unica famiglia, con anomalie multiple craniofaciali, scheletriche e viscerali, ma non cardiopatie, idropo fetale e mortalità precoce. Non è disponibile alcun test biologico. La diagnosi di SGBS si basa sulla storia clinica, sull'esame obiettivo e, in alcuni casi, sulla storia familiare. Lo screening delle mutazioni in GPC3 conferma la diagnosi clinica quando la mutazione viene identificata, ma la diagnosi non può essere esclusa quando non viene trovata nessuna mutazione. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Beckwith-Wiedemann (BWS), la sindrome di Weaver, la sindrome di Perlman e la sindrome di Sotos. Le figlie di un maschio affetto sono tutte eterozigoti, mentre i figli maschi sono tutti non affetti. Una femmina eterozigote ha il 50% di probabilità di trasmettere il gene-malattia: il rischio di avere un figlio maschio affetto o una figlia femmina portatrice è, in entrambi i casi, del 25%. L'identificazione degli eterozigoti può basarsi sul riscontro di segni clinici sfumati. L'identificazione di una mutazione in un probando permette di individuare attraverso il test molecolare le femmine della famiglia a rischio di essere portatrici della mutazione. La diagnosi prenatale precoce è possibile se la mutazione nel probando è stata già identificata. In assenza di una storia familiare, la diagnosi in gravidanza può essere suggerita solo attraverso l'osservazione di anomalie ecografiche. Le malformazioni congenite possono richiedere un trattamento chirurgico. La mortalità nel periodo perinatale e nella prima infanzia è alta e probabilmente correlata alle cardiopatie che, pertanto, giustificano un'attenzione particolare. Lo screening dei tumori nella SGBS comprende l'ecografia addominale, l'analisi delle urine e la ricerca dei marker biochimici dei tumori embrionali. Le difficoltà di linguaggio e il ritardo mentale richiedono un intervento educativo mirato. *Autore: Dott. A. Toutain (ottobre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Simpson-Golabi-Behmel

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare della sindrome di Simpson-Golabi-Behmel

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel, forma letale

Vedere: Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel, tipo 2

Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel, tipo 1

Vedere: Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel

Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel, tipo 2

ORPHA79022

MIM: 300209

La sindrome di Simpson-Golabi-Behmel (SGBS) tipo 2 è la forma grave della sindrome ed è caratterizzata da anomalie multiple, idrope fetale e letalità. È stata descritta in una famiglia con 4 cugini maschi affetti nella linea materna. La malattia polimalformativa comprendeva anomalie craniofacciali (macrocefalia, ipertelorismo, palato ogivale o palatoschisi), anomalie gastrointestinali e genitourinarie e difetti scheletrici agli arti superiori e inferiori. Non erano presenti cardiopatie. La trasmissione è recessiva legata all'X. Il gene-malattia è stato mappato sul cromosoma Xp22. I pazienti sono deceduti nelle prime 8 settimane di vita per varie complicanze, compresa la polmonite e la sepsi. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Singleton-Merten

Vedere: Displasia di Singleton-Merten

Sindrome di Sipple

Vedere: Neoplasia endocrina multipla, tipo 2

Sindrome di Sjögren-Larsson

ORPHA816

MIM: 270200

La sindrome di Sjögren-Larsson (SLS) è una malattia neurocutanea causata da un errore congenito del metabolismo dei lipidi. È caratterizzata da ittiosi congenita, deficit cognitivo e spasticità. La prevalenza è stimata in circa 1/250.000 nel mondo, ma la sindrome è più comune in Svezia per un effetto fondatore. I segni clinici si sviluppano nel periodo prenatale e durante l'infanzia. L'ipercheratosi lieve è di solito presente alla nascita e progredisce verso l'ittiosi generalizzata, soprattutto sulle pieghe di flessione, sulla nuca, sul tronco e sulle estremità. A differenza di altre forme di ittiosi, il prurito è un segno prominente. Spesso è presente alla nascita una dermatite leggermente eritematosa, che tende a scomparire con l'età. I segni neurologici compaiono nel primo o nel secondo anno di vita e consistono in un ritardo nelle tappe dello sviluppo motorio, secondario a diplegia spastica e, molto più raramente, a tetraplegia spastica. Circa la metà dei pazienti non deambula. Le crisi epilettiche sono presenti in circa il 40% dei casi. Il deficit cognitivo varia da lieve a grave, anche se sono riportati rari pazienti con intelligenza normale. Il ritardo del linguaggio e la disartria sono comuni. Spesso è presente interessamento oculare con inclusioni cristalline nella retina (definite anche puntini bianchi luminosi), che sovrastano la fovea. La fotofobia e la miopia sono comuni. Sono state osservate anomalie dei dermatoglifi. I pazienti tendono a nascere pretermine. La SLS è causata da mutazioni nel gene ALDH3A2 (17p11.2), che codifica per l'aldeide deidrogenasi degli acidi grassi (FALDH), un enzima che catalizza l'ossidazione dei gruppi aldeidici degli acidi grassi. Sono state identificate oltre 70 mutazioni, comprese le sostituzioni aminoacidiche, le delezioni, le inserzioni e gli errori di splicing. La trasmissione è autosomica recessiva. La SLS viene diagnosticata in base alla misurazione dell'attività della FALDH o della alcol ossidoreduttasi degli acidi grassi (FAO) su colture di fibroblasti allestite a partire da biopsie cutanee. La diagnosi può essere confermata dalla ricerca delle mutazioni note attraverso una reazione a catena della polimerasi allele-specifica o mediante sequenziamento diretto del gene ALDH3A2. Nella prima infanzia, prima dell'esordio della spasticità, la diagnosi differenziale si pone con altre forme di ittiosi congenita, come l'ittiosi lamellare e l'eritrodermia ittiosiforme congenita (si vedano questi termini). Quando compaiono i sintomi neurologici nella tarda infanzia, la diagnosi differenziale si pone anche con diverse altre sin-

dromi neurotossiche, come la malattia da accumulo di lipidi neutri (sindrome di Chanarin-Dorfman), la deficienza multipla di solfatasi e la malattia di Refsum (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale è resa possibile dalle analisi biochimiche o molecolari sugli amniociti o sul trofoblasto. La presa in carico dovrebbe essere multidisciplinare, coinvolgendo neurologi, dermatologi, oculisti, ortopedici e fisioterapisti. Il trattamento dell'ittiosi consiste in applicazioni topiche di agenti cheratolitici o nell'uso di retinoidi per via sistemica. Le crisi epilettiche spesso rispondono alla terapia anticonvulsivante e la spasticità viene alleviata dagli interventi chirurgici. L'ittiosi può beneficiare di diete speciali con supplementazione di acidi grassi a catena media, ma gli effetti sono limitati. I pazienti di solito sopravvivono fino all'età adulta, ma richiedono cure per tutta la vita. Dopo la pubertà i segni neurologici e il deficit cognitivo non progrediscono. I pazienti che sviluppano sintomi precoci tendono ad avere forme clinicamente più gravi. *Autori: Dr. W.B. Rizzo (novembre 2008)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome di Smith-Fineman-Myers

ORPHA93974

MIM: 309580

La sindrome di Smith-Fineman-Myers (SFMS) è una sindrome da ritardo mentale legata all'X (XLMR) che appartiene al gruppo delle malattie caratterizzate dall'associazione tra ritardo mentale e facies ipotonica (ritardo mentale legato all'X - facies ipotonica; si veda questo termine). La prevalenza non è nota. Dopo la sua prima descrizione nel 1980, la SFMS è stata descritta in maschi appartenenti a 11 famiglie e in un caso isolato. La SFMS è caratterizzata da dismorfismi facciali (rime palpebrali oblique, viso stretto, micrognazia, labbro superiore prominente, filtro piccolo o piatto, esotropia alternante e ptosi), bassa statura, ipotonia precoce e ipertonica tardiva, incisivi centrali superiori prominenti, piedi deformi (piede piatto, metatarso varo, equino-varo), ritardo psicomotorio e problemi comportamentali. La trasmissione è recessiva legata all'X e, nella maggior parte dei casi, la sindrome è dovuta alle mutazioni del gene ATRX (Xq13.3). Tuttavia, in una grande famiglia cinese affetta da SFMS, il gene-malattia è stata mappato nell'intervallo 19.8 Mb sul cromosoma Xq25. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Smith-Lemli-Opitz

ORPHA818

MIM: 270400

La sindrome di Smith-Lemli-Opitz (SLOS) è caratterizzata da difetti congeniti multipli, ritardo mentale e disturbi del comportamento. La SLOS è presente nell'Europa centrale e settentrionale e la sua incidenza è stimata tra 1/20.000 e 1/40.000. La malattia è presente alla nascita, anche se le forme lievi possono essere identificate solo durante l'infanzia o nell'età adulta. I pazienti presentano ritardo della crescita e ritardo mentale. I disturbi comportamentali consistono in sintomi autistici, iperattività, comportamento autolesionista e disturbi del sonno. I difetti strutturali del cervello che posso-

no presentarsi sono l'ipoplasia o l'agenesia del corpo calloso e l'oloprosencefalia. A livello craniofacciale sono comuni la microcefalia (80% dei casi), il restringimento bitemporale, la ptosi, la sella nasale larga con radice corta, le narici anteverse (90% dei casi), il mento piccolo e la micrognazia. In alcuni casi sono stati osservati cataratta, strabismo e nistagmo. Altri segni clinici sono la palatoschisi (un terzo dei pazienti), la fotosensibilità, la rizomelia e la polidattilia postassiale alle mani e ai piedi, la sindattilia del II-III dito dei piedi (95% dei casi) e i pollici corti a impianto prossimale. Le anomalie dei genitali (pene piccolo, ipospadia, ambiguità genitale) sono frequenti nei maschi (70% dei casi). Possono essere presenti cardiopatie congenite (difetti del setto atriale e ventricolare, pervietà del dotto arterioso, canale atrioventricolare). Le anomalie gastrointestinali sono frequenti e comprendono i problemi dell'alimentazione, il reflusso gastroesofageo, la stenosi pilorica, la malrotazione e l'aganglionosi del colon. La SLOS è dovuta a un difetto della sintesi del colesterolo secondaria alle mutazioni del gene DHCR7 (11q13.4), che causa un deficit dell'enzima 3-beta-idrossisteroide-delta 7 reductasi, che converte il 7-deidrocolesterolo (7DHC) in colesterolo. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sul riscontro di un aumento dei valori di 7DHC nel plasma o nei tessuti. La diagnosi viene confermata dall'analisi molecolare. Le analisi di imaging (TAC, risonanza magnetica, ecocardiogramma) sono utili per individuare le malformazioni associate. La diagnosi differenziale si pone con la latosterolosi, la desmosterolosi, la sindrome di Dubowitz, la sindrome di Cornelia de Lange, la sindrome oculo-digito-esofago-duodenale, la sindrome di Noonan, la sindrome di Pallister-Hall, la trisomia 13 e la trisomia 18 (si vedano questi termini) e la pseudotrisomia 13. La diagnosi prenatale può essere sospettata dall'ecografia fetale e viene confermata dall'analisi del liquido amniotico o dei villi coriali, mediante il dosaggio di 7DHC e l'analisi molecolare, qualora siano state identificate in precedenza nella famiglia le mutazioni del gene DHCR7. La presa in carico è sintomatica; la maggior parte dei pazienti viene trattata con integrazioni di colesterolo. È in fase di sperimentazione un trattamento che associa la supplementazione di colesterolo e un inibitore dell'HMG-CoA reductasi (simvastatina). La chirurgia è indicata in presenza di disturbi secondari alle malformazioni. La prognosi dipende dalla gravità della malattia e dalle malformazioni correlate. Le cardiopatie e le malformazioni cerebrali possono essere letali. Alcuni pazienti raggiungono l'età adulta. I pazienti con forme lievi possono vivere e lavorare in centri specializzati. *Autori: Dott. F. Porter e Dott. S. Bianconi (novembre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare della sindrome di Smith-Lemli-Opitz

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Pr. BERTINI Enrico, Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica della sindrome di Smith-Lemli-Opitz (dosaggio 7-deidrocolesterolo)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi molecolare della sindrome di Smith-Lemli-Opitz

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsattelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA
Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome di Smith-Magenis

ORPHA819

MIM: 182290

La sindrome di Smith-Magenis (SMS) è associata ad anomalie craniofacciali caratteristiche, brachidattilia, bassa statura e ipotonia infantile. Il ritardo mentale e del linguaggio sono segni costanti, associati ad iperattività, a disturbi dell'attenzione e ad autolesionismo. Altri segni clinici sono voce roca e profonda, cardiopatie congenite, anomalie renali, otorinolaringoiatriche e oftalmologiche, scoliosi e neuropatia periferica. La prevalenza stimata nella popolazione è di 4/100.000. La sindrome è causata da delezioni interstiziali del cromosoma 17p11.2, dove sono stati mappati diversi geni, il cui ruolo tuttavia non è ancora noto; l'aploinsufficienza di diversi geni è verosimilmente responsabile del fenotipo. I gravi disturbi del sonno e i problemi comportamentali possono associarsi all'anomala secrezione diurna di melatonina. Le delezioni, tra le 2 e le 9 megabasi (mediamente 4-5 Mb), sono evidenziabili dall'analisi citogenetica; la diagnosi è confermata dalla citogenetica molecolare (FISH). Le terapie comportamentali ed educative precoci e la logopedia sono necessarie a dare supporto e a curare i difetti di sviluppo. Quanto all'inversione del ritmo della melatonina, gli antagonisti beta-adrenergici e la melatonina stessa migliorano i disturbi comportamentali e restituiscono il sonno. *Autore: Dott. H. De Leersnyder (novembre 2005)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. PITTALIS Maria Carla, Pr. RIZZO Nicola

Diagnosi citogenetica della sindrome di Smith-Magenis

Azienda USL Cesena, CESENA (FC)

Dr. PRAGLIOLA Antonella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. PECILE Vanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, ROMA
Dr. AMINI Mostafà, Dr. CALVIERI Fabrizio, Dr. STAGNI Maria Letizia, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Ospedali Riuniti di Bergamo, BERGAMO
Dr. FACCHINETTI Barbara, Dr. GIUSSANI Ursula

Diagnosi molecolare della sindrome di Smith-Magenis

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)
Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Azienda Ospedaliera S. Anna, COMO
Dr. GIUDICI Carola, Dr. LINGERI Riccardo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Istituto Auxologico Italiano, MILANO
Dr. BESOZZI Marco, Dr. GIARDINO Daniela

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Università degli Studi di Milano, MILANO
Dr. MARTINOLI Emanuela, Pr. RIVA Paola

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO
Dr. CROCI Danilo, Dr. SCIACCA Francesca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Ospedale Civile, BASSANO DEL GRAPPA (VI)
Dr. BONFANTE Aldo, Dr. SACCILOTTO Donatella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. LENZINI Elisabetta, Pr. ZACCHELLO Franco

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Laboratorio Analisi CITOTEST, SARMEOLA DI RUBANO (PD)
Dr. CARDARELLI Laura, Dr. ESPOSITO Giuseppe,
Dr. GOMIRATO Sara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis (gene SMS)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi molecolare della sindrome di Smith-Magenis

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA
Dr. CELLI Paola, Dr. MONTALDI Anna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio - Università "Magna Graecia" di Catanzaro, CATANZARO
Dr. BONAPACE Giuseppe, Dr. CONCOLINO Daniela,
Dr. MORICCA Maria Teresa

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI
Dr. CAVALIERE Maria Luigia, Dr. FIORETTI Gennaro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra, Dr. SENSI Alberto

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

AUSL di Imola, IMOLA (BO)
Dr. BARONCINI Anna, Dr. BATTAGLIA Paola, Dr. CAPUCCI Antonella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA
Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE
Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE
Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Azienda USL RMA - Centro per la Salute della Donna S. Anna, ROMA
Dr. GELLI Gian Franco, Dr. IACOBELLI Nadia, Dr. MUZI Maria Cristina, Dr. RASO Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis (gene SMS)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. ANGIONI Adriano, Dr. LOMBARDO Antonietta, Dr. ROBERTI Maria Cristina

Diagnosi citogenetica e molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA
Dr. CAVALLI Pietro, Dr. RIBOLI Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare di sindrome di Smith-Magenis

Azienda Ospedaliera San Gerardo, MONZA E DELLA BRIANZA
Dr. CAPPELLINI Anna, Dr. CROSTI Francesca, Pr. DALPRÀ Leda, Dr. SALA Elena, Dr. VILLA Nicoletta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Università degli Studi di Pavia, PAVIA
Pr. ZUFFARDI Orsetta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE
Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Ospedali Riuniti "Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi", ANCONA
Dr. DISCEPOLI Giancarlo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE
Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)
Dr. BOSCO Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. *GENUARDI Maurizio*, Pr. *GIGLIO Sabrina*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Azienda Ospedaliera "Monteluce Silvestrini", PERUGIA
Pr. *DONTI Emilio*, Dr. *PRONTERA Paolo*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Smith-Magenis

Arcella Analisi Mediche Biolab S.r.l., PADOVA
Dr. *CAMURRI Lamberto*, Dr. *GASPARONI Gianluigi*, Dr. *LIPPI Elisabetta*, Dr. *PREGNOLATO Giovanna*

Associazioni

Associazione Smith Magenis - ASM 17 Italia - ONLUS
SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Sindrome dismorfica di Simpson (SDYS)

Vedere: Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel

Sindrome di Sneddon

ORPHA820

MIM: 182410

La sindrome di Sneddon associa livedo reticularis e sintomi neurologici. Sono stati descritti casi familiari della malattia. La livedo è permanente, cianotica e priva di infiltrazioni, interessa gli arti, il tronco e, talvolta, il viso e può svilupparsi fin dall'infanzia. I sintomi neurologici possono comparire dopo decenni e hanno carattere polimorfo, transitorio, multifocale; comprendono l'ictus cerebrale, le crisi convulsive, le vertigini e, più raramente, la sindrome pseudobulbare, la corea, gli episodi di amnesia o di amaurosi transitoria. Le indagini strumentali cerebrali effettuate con la tomografia assiale computerizzata (TAC) o con la risonanza magnetica nucleare (RMN) mostrano la formazione di aree infartuali. La sindrome di Sneddon potrebbe essere l'espressione di una vasculite obliterante o di una sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Non è ancora disponibile alcuna terapia efficace per prevenire gli episodi neurologici. *Autore: Dott. C. Blanchet-Bardon (marzo 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Snyder-Robinson

Vedere: Ritardo mentale legato all'X, tipo Snyder

Sindrome di Sohval-Soffer

Vedere: Ipogonadismo - ritardo mentale - anomalie scheletriche

Sindrome di Solomon

Vedere: Sindrome del nevo sebaceo lineare

Sindrome di Sommer-Rathbun-Battles

Vedere: Aniridia - agenesia renale - ritardo psicomotorio

Sindrome di Sommer-Young Wee-Frye

Vedere: Sindrome craniofacciale - sordità - mani

Sindrome di Sorsby

Vedere: Coloboma maculare - brachidattilia tipo B

Sindrome di Sotos

ORPHA821

MIM: 117550

La sindrome di Sotos è un gigantismo caratterizzato da alcuni segni clinici principali, come la crescita eccessiva durante l'infanzia, la macrocefalia, l'aspetto peculiare del viso, le difficoltà di apprendimento di grado variabile, in associazione ad altri segni clinici minori. L'esatta prevalenza non è nota, ma sono stati descritti centinaia di casi. La diagnosi di solito viene sospettata dopo la nascita, in base al significativo aumento del peso e della circonferenza occipito-frontale (OFC), all'età ossea avanzata, alle complicazioni neonatali, che comprendono l'ipotonìa, i problemi dell'alimentazione e le caratteristiche facciali (viso lungo e stretto, mento appuntito, fronte larga bombata, capelli radi e sottili, ipertelorismo con rime palpebrali oblique verso il basso). Altre anomalie meno costanti sono la scoliosi, le anomalie genitourinarie e cardiache, le crisi epilettiche e la vivacità dei riflessi tendinei profondi. Il deficit cognitivo e il ritardo dello sviluppo motorio sono variabili. La sindrome si associa a un aumento del rischio di tumore. Le mutazioni e le delezioni del gene NSD1 (localizzato sul cromosoma 5q35, che codifica per una metiltransferasi istonica implicata nella regolazione trascrizionale) sono responsabili di più del 75% dei casi. L'analisi FISH, la MLPA e la PCR quantitativa multipla permettono di individuare le delezioni parziali/totali di NSD1, mentre il sequenziamento diretto identifica le mutazioni di NSD1. La maggior parte delle anomalie di NSD1 è de novo e pertanto sono molto rari i casi familiari. Tuttavia, anche se molti casi sono sporadici, sono stati descritti casi a trasmissione autosomica dominante. Non è mai stato osservato un mosaicismo germinale; per questo, il rischio di ricorrenza per i genitori non affetti è molto basso (<1%). Le principali diagnosi differenziali si pongono con la sindrome di Weaver, la sindrome di Beckwith-Wiedemann, la sindrome dell'X-fragile, la sindrome di Simpson-Golabi-Behmel e la sindrome da delezione 22qter (si vedano questi termini). La presa in carico è multidisciplinare. Durante il periodo neonatale, le terapie sono soprattutto sintomatiche e comprendono la fototerapia in caso di ittero, il trattamento dei problemi alimentari e del reflusso gastroesofageo e il trattamento dell'eventuale ipoglicemia. Un follow-up pediatrico generale è importante nei primi anni di vita per permettere di individuare e di prendere in carico le complicazioni cliniche, come la scoliosi e le crisi febbrili. È importante per lo sviluppo globale del paziente un adeguato programma psicologico ed educativo in associazione alla terapia del linguaggio e alla stimolazione motoria. È difficile prevedere la statura finale; tuttavia, la crescita tende a stabilizzarsi dopo la pubertà. *Autori: Dott. G. Baujat e Dott. Cormier-Daire (settembre 2007)*. Tratto da Sotos syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:36.

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome di Sotos (gene NSD1)**

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. *COVIELLO Domenico*, Dr. *PERRONI Lucia*

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di Sotos

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI
Dr. *CAVALIERE Maria Luigia*, Dr. *FIORETTI Gennaro*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Sotos

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. *MINGARELLI Rita*, Dr. *NOVELLI Antonio*

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Sotos

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. *GURRIERI Fiorella*, Pr. *ZOLLINO Marcella*

Associazioni

Fedra ONLUS

Sindrome displasia - gigantismo, legata all'X (DGSX)

Vedere: Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel

Sindrome di Steinfeld

ORPHA3186

MIM: 184705

Questa sindrome è caratterizzata da oloprosencefalia, difetti prevalentemente radiali (agenesia del pollice, focomelia), cardiopatie, malformazioni renali e agenesia della cistifellea. È stata descritta in 2 famiglie (con almeno 7 persone affette). Altri segni clinici variabili comprendono le anomalie vertebrale, la labiopalatoschisi, la microftalmia, l'agenesia del naso, le orecchie displastiche, la sordità, i colobomi dell'iride e della retina e/o l'ugola bifida. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante a espressività variabile. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Stein-Leventhal

ORPHA3185

MIM: 184700

La sindrome di Stein-Leventhal è una malattia endocrina, caratterizzata da iperandrogenismo, irsutismo, disfunzione ovarulorica, che esita in infertilità e irregolarità mestruali, ovaio policistico e obesità. Le pazienti presentano un aumento del rischio di diabete e patologia cardiaca. La prevalenza varia nei diversi studi, ma si ritiene che colpisca il 4-12% delle donne in età riproduttiva. Pertanto non si tratta di una malattia rara. L'eziologia non è nota. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Stern-Lubinsky-Durrie

ORPHA3194

MIM: 122440

Questa sindrome è caratterizzata da anomalie dell'epitelio corneale (associate a fotofobia, bruciori e lacrimazione), ipercheratosi palmoplantare, onicofolisi distale, brachidattilia, bassa statura, problemi a carico dei denti e parto prematuro. È stata descritta in 7 persone su 3 generazioni della stessa famiglia. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome di Stevens-Johnson

ORPHA36426

MIM: 608579

La sindrome di Stevens-Johnson è una forma limitata di necrosi epidermica tossica (si veda questo termine) caratterizzata dalla distruzione e dal distacco dell'epitelio cutaneo e delle membrane mucose, che interessano meno del 10% della superficie corporea. L'incidenza annuale della sindrome di Stevens-Johnson è inferiore a 1/1.000.000. La sindrome di Stevens-Johnson può essere causata da un'allergia a un farmaco e, più raramente, da infezioni oppure può essere secondaria a un trapianto di midollo osseo. Nel 25-30% dei casi, la causa non è nota. I pazienti devono essere trattati in terapia intensiva o nei reparti per i grandi ustionati non appena venga sospettata la diagnosi. La riepitelizzazione è rapida (2-3 settimane). *Autore: Prof. J.C. Roujeau (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Stickler

ORPHA828

MIM: 108300

La sindrome di Stickler è una vitreo-retinopatia caratterizzata dall'associazione tra segni oculari, correlati alle forme più o meno complete della sequenza di Pierre Robin, alterazioni scheletriche e sordità neurosensoriale (10% dei casi). L'incidenza è stimata in circa 1/7.500 neonati. I disturbi oculari comprendono la cataratta giovanile, la miopia, lo strabismo, la degenerazione vitreo-retinica o corio-retinica, il distacco della retina e l'uveite cronica. La lassità articolare giovanile è seguita da segni precoci di artrosi. Sembra che la sindrome sia trasmessa di solito come carattere autosomico dominante e sia geneticamente eterogenea. La sindrome di Stickler tipo 1 è dovuta alle mutazioni del gene COL2A1 (12q13.11-q13.2), quella tipo 2 alle mutazioni dei geni COL11A1 (1p21) e COL11A2 (6p21.3). Inoltre, in una famiglia del Marocco, è stata osservata una forma autosomica recessiva associata alle mutazioni del gene COL9A1 (6q12-q14). La diagnosi si basa sul quadro clinico e può essere confermata dalle analisi molecolari. È possibile la diagnosi prenatale per le famiglie nelle quali sia stata identificata la mutazione patogenetica. La presa in carico deve essere multidisciplinare e, data la variabilità dell'espressione clinica, il trattamento deve essere adattato a ogni paziente. La prognosi dipende dalla gravità dei segni presenti. *Autore: Prof. M. Le Merrer (novembre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Stickler (geni COL2A1 e COL11A1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Sindrome di Stickler, tipo 1

ORPHA90653

MIM: 108300

Vedere: Sindrome di Stickler

Sindrome di Stickler, tipo 2

ORPHA90654

MIM: 604841

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Stickler tipo 2 e tipo 3 (geni COL11A1 e COL11A2)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA
Dr. SANGIORGI Luca, Dr. SGARIGLIA Federica

Sindrome di Stickler, tipo 3

ORPHA166100

MIM: 184840

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Stickler tipo 2 e tipo 3 (geni COL11A1 e COL11A2)

Istituto Ortopedico Rizzoli, BOLOGNA
Dr. SANGIORGI Luca, Dr. SGARIGLIA Federica

Sindrome di Stickler, tipo non oculare

Vedere: Sindrome di Stickler, tipo 3

Sindrome di Stimmler

ORPHA3199

MIM: 202900

La sindrome di Stimmler è caratterizzata dall'associazione tra microcefalia, basso peso alla nascita e grave deficit cognitivo con nanismo, denti piccoli e diabete mellito. Le analisi biochimiche evidenziano elevati livelli urinari di alanina e un aumento dei livelli ematici di alanina, piruvato e lattato. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Stoll-Kieny-Dott

ORPHA3201

MIM: 192445

Questa sindrome è caratterizzata da aritmia cardiaca (extrasistoli ventricolari che si manifestano come bigeminismo o tachicardia multifocale con episodi sincopali), perodattilia (ipoplasia e/o agenesia delle falangi distali dei piedi) e sequenza di Pierre Robin. I primi casi sono stati osservati in sei soggetti appartenenti alla stessa famiglia, su tre generazioni. Più recentemente sono stati descritti altri quattro casi in un'altra famiglia, nella quale erano presenti caratteristiche simili. È anche caratteristico l'aspetto "antimongoloide" delle rime palpebrali. L'eziologia non è nota. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Stoll-Levy-Francfort

Vedere: Focomelia - ectrodattilia - sordità - aritmia

Sindrome distonia-mioclono

Vedere: Distonia mioclonica

Sindrome di Stormorken-Sjaastad-Langset

ORPHA3204

MIM: 185070

Questa sindrome è caratterizzata da trombocitopenia, asplenia, miosi, affaticamento muscolare, emicrania, displessia e ittiosi. È stata descritta in 6 pazienti della stessa famiglia. È trasmessa come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Sturge-Weber

ORPHA3205

MIM: 185300

La sindrome di Sturge-Weber (SSW) è una malformazione vascolare congenita caratterizzata da una malformazione capillare della faccia (definita di solito "angioma", sebbene non si tratti di un tumore), associata a disturbi oculari e neurologici di grado variabile. L'incidenza è stimata in 1/50.000. La lesione facciale è un angioma piano (AP), di solito presente alla nascita, che occupa la regione della fronte e la porzione superiore della palpebra (zona comunemente definita V1). L'AP a volte è più esteso e ricopre le aree facciali V2 (mascellare) e V3 (mandibolare) in forma monolaterale o bilaterale; occasionalmente può raggiungere persino il tronco e gli arti. In rari casi, è assente la malformazione capillare facciale, ma sono presenti anomalie vascolari cerebrali simili a quelle della SSW "completa". Più della metà dei pazienti sviluppa un glaucoma sul lato omolaterale all'AP facciale della zona V1, soprattutto se l'AP si estende alla palpebra superiore e inferiore. In alcuni casi, il glaucoma coesiste con anomalie vascolari del fondo dell'occhio. I pazienti possono anche presentare anomalie vascolari delle leptomeningi, che possono causare, di solito prima dei 2 anni, crisi comiziali (nel 75% dei pazienti con anomalie vascolari intracraniche), deficit motorio all'emisoma opposto e ritardo delle acquisizioni, di grado variabile. Il danno psicomotorio è variabile, essendo in parte correlato all'eventuale difficoltà nel controllo medico delle crisi epilettiche. Durante l'evoluzione della malattia si possono osservare emiatrofia

cerebrale ipsilaterale e calcificazioni corticali che delimitano le circonvoluzioni cerebrali. La SSW non è una malattia ereditaria e l'eziologia non è nota. È stata ipotizzata una mutazione somatica a livello del primordio neurale anteriore, prima della migrazione delle creste neurali cefaliche. La diagnosi viene posta alla nascita, in presenza di sintomi neurologici e di un angioma piano della faccia nella zona V1. Circa il 10% dei bambini che presentano un angioma piano in zona V1 ha la SSW. Le lesioni neurologiche della SSW possono essere individuate dalle radiografie del cranio (le calcificazioni sono presenti solo di rado nei neonati), dall'elettroencefalogramma e, soprattutto, dalla TAC con mezzo di contrasto iodato o, meglio, dalla risonanza magnetica con gadolinio (i cui risultati sono più precoci e più informativi rispetto a quelli ottenuti con la TAC). L'imaging cerebrale funzionale, quando possibile, completa l'esame neurologico (la misurazione del flusso ematico cerebrale con la tecnica di inalazione allo Xenon-133, la tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli [SPECT], l'esame del metabolismo cerebrale con l'analisi del consumo del glucosio o la tomografia a emissione di positroni [PET]). La SSW è una patologia neuropediatrica e il trattamento è sintomatico. La cura degli angiomi piani con il laser pulsato non è controindicata nei pazienti epilettici controllati con la somministrazione di anti-convulsionanti. Il rischio di glaucoma è significativo e nei primi due anni di vita devono essere ripetuti gli esami oftalmologici. Il follow-up oftalmologico deve proseguire fino all'età adulta, anche quando i primi esami sono normali. In caso di glaucoma si consiglia l'intervento chirurgico. I pazienti che vanno incontro a debolezza muscolare significativa necessitano di cure specifiche. La prognosi dipende soprattutto dalla ricorrenza e dalla gravità delle crisi epilettiche, che insorgono spesso nel primo anno di vita e possono provocare paralisi segmentali e ritardo mentale moderato-grave. Il ricorso alla neurochirurgia è necessario solo in casi eccezionali. *Autore: Dott. O. Enjolras (maggio 2006)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili Fedra ONLUS

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome di Stuve-Wiedemann

ORPHA3206

MIM: 601559

La sindrome di Stuve-Wiedemann (SWS) è una displasia ossea congenita, caratterizzata da bassa statura, incurvamento congenito delle ossa lunghe e campodattilia. È una malattia rara, descritta solo in pochi casi. I pazienti presentano gravi complicazioni, come distress respiratorio e episodi ricorrenti di ipertermia idiopatica. Le indagini radiografiche mostrano un allargamento e un accorciamento delle ossa lunghe, allargamento delle metafisi, ispessimento della corticale interna e incurvamento, soprattutto della tibia e del femore, ma anche dell'omero e delle ossa dell'avambraccio. La trasmissione è autosomica recessiva. La malattia è causata da mutazioni null nel gene che codifica per il recettore del fattore inibente la leucemia (LIFR), localizzato sul cromosoma 5p13. Le mutazioni comportano cambiamenti della stabilità dei trascritti LIFR, con conseguente inibizione della sintesi della proteina LIFR e alterazioni nella via di segnale cellulare JAK/STAT3. La maggior parte dei pazienti muore in epoca neonatale per distress respiratorio o a seguito di un episodio di ipertermia. Sono stati comunque descritti casi rari di pazienti sopravvissuti oltre il primo anno di vita, che presentano scoliosi progressiva, fratture spontanee, assenza dei riflessi corneale e patellare, lingua liscia e sintomi neurologici da disautonomia. L'unico trattamento al momento disponibile è quello sintomatico. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Sugarman

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 3

Sindrome di Summitt

ORPHA3210

MIM: 272350

La sindrome di Summitt è una malattia estremamente rara, originariamente descritta in 2 fratelli con craniostenosi lieve o grave, sindattilia, obesità e intelligenza normale. I genitori erano cugini di primo grado. In seguito è stato descritto un altro caso con acrocefalia, brachidattilia, clinodattilia, lieve sindattilia alle mani e ai piedi, ginocchio valgo e marcata obesità. Secondo alcuni ricercatori la sindrome di Summitt è una variante della sindrome di Carpenter (acrocefalopolisindattilia tipo 2). *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Susac

ORPHA838

Dopo la prima segnalazione della sindrome da parte di Susac nel 1979, sono stati descritti meno di 100 pazienti. La sindrome di Susac è nota anche come SICRET (piccoli infarti nella coeclea, nell'encefalo e nella retina) e RED-M (retinopatia, encefalopatia, sordità associata a microangiopatia). La maggior parte dei pazienti è di sesso femminile (con un rapporto femmine/maschi di 5,5:1), tra i 18 e i 40 anni. La sindrome di Susac è una vasculite dei piccoli vasi, con microinfarti da occlusione arteriolare. L'eziologia non è nota. La sindrome è caratterizzata dalla triade composta da encefalopatia, ipoacusia neurosensoriale di solito bilaterale e occlusioni dei rami arteriosi della retina. Il quadro clinico può però essere incompleto, e ciò rende difficile la diagnosi. Di conseguenza, la frequenza della malattia è probabilmente sottostimata. La cefalea può essere prodromica, precedendo, in molti casi, di diversi mesi l'insorgenza dei sintomi della malattia. In oltre l'80% dei casi, l'encefalopatia si estrinseca con una disfunzione cognitiva o con disturbi psichiatrici; meno frequentemente, sono presenti atassia, deficit motori e sensoriali, paralisi dei nervi cranici (III, IV, VI, VII), deficit degli sfinteri ecc. Le analisi di laboratorio sono di solito normali; l'esame del liquido cerebrospinale può rivelare un elevato contenuto proteico e pleiocitosi, soprattutto linfocitaria (senza banda monoclonale IgG). La risonanza magnetica cerebrale (con contrasto di gadolinio) mostra piccoli segnali multifocali di contrasto aumentato, a livello di T2, durante gli attacchi. L'angiogramma con fluorescina e l'audiogramma confermano, rispettivamente, la retinopatia e l'ipoacusia. La diagnosi differenziale della sindrome di Susac si pone con la sclerosi multipla, il lupus eritematoso sistemico, la sindrome di Gougerot-Sjögren, alcune vasculiti sistemiche e i disturbi trombofilici. Il decorso clinico è caratterizzato da attacchi ricorrenti, che si manifestano in un periodo di circa 15 mesi, con intervalli di pochi mesi. La risoluzione di solito avviene spontaneamente e non sono stati segnalati casi di morte. Tuttavia, in un terzo dei pazienti sono presenti postumi sensoriali e neurologici di gravità variabile. In mancanza di studi di controllo, il trattamento non è stato codificato e può comprendere, in varia associazione, farmaci steroidei, immunosoppressori (azatioprina, ciclofosfamide), immunoglobuline, agenti antiplastrine o, occasionalmente, anche la terapia anticoagulante. *Autore: Orphanet (gennaio 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Sweet

ORPHA3243

MIM: 608068

La sindrome di Sweet (nota anche come dermatosi neutrofila febbrile acuta) è caratterizzata da una serie di sintomi clinici, fisici e patologici che comprendono la febbre, la neutrofilia, lievi lesioni eritematose della cute e un infiltrato diffuso, costituito soprattutto da neutrofilii maturi che si localizzano caratteristicamente nella porzione superiore del derma. Sono

state descritte diverse centinaia di pazienti. La sindrome di Sweet viene distinta in tre forme cliniche: quella classica (o idiopatica), quella associata ai tumori maligni e quella indotta dai farmaci. La sindrome di Sweet classica (CSS) insorge di solito nelle donne di 30-50 anni ed è preceduta da un'infezione delle vie respiratorie superiori e si può associare a una malattia infiammatoria viscerale o alla gravidanza. In circa un terzo di queste pazienti la dermatosi è ricorrente. La sindrome di Sweet associata ai tumori maligni (MASS) può presentarsi sotto forma di sindrome paraneoplastica in soggetti nei quali è già stato diagnosticato un cancro o nei soggetti nei quali non è stata diagnosticata in precedenza la sindrome di Sweet, in presenza di una discrasia ematologica o di un tumore solido. La MASS si associa di solito alla leucemia mieloide acuta. La dermatosi può precedere, seguire o essere concomitante con la diagnosi di un tumore. Di conseguenza, la MASS può rappresentare un prodromo cutaneo, sia di un tumore viscerale non diagnosticato in soggetti non ancora riconosciuti affetti da cancro, sia di una recidiva tumorale non sospettata in un paziente oncologico. La sindrome di Sweet indotta dai farmaci (DISS) insorge più spesso nelle persone trattate con il fattore che stimola la differenziazione granulocitaria, ma si può manifestare anche dopo la somministrazione di altri farmaci. La patogenesi della sindrome di Sweet è multifattoriale e non è stata stabilita in modo definitivo. Le prove cliniche e di laboratorio dimostrano che le citochine hanno un ruolo eziologico. I corticosteroidi sistemici rappresentano lo standard terapeutico di riferimento. Dopo l'avvio della terapia con corticosteroidi per via sistemica, si ottiene un'immediata risposta e un conseguente netto miglioramento dei sintomi correlati alla dermatosi e alle lesioni cutanee. L'applicazione topica di corticosteroidi ad alta potenza o di corticosteroidi intralesionali è efficace per il trattamento delle lesioni localizzate. Altri agenti sistemici orali di prima scelta sono lo iodato di potassio e la colchicina. Gli agenti sistemici orali di seconda scelta comprendono l'indometacina, la clofazimina, la ciclosporina e il dapsone. I sintomi e le lesioni della sindrome di Sweet possono risolversi spontaneamente senza alcun intervento terapeutico; tuttavia, dopo una remissione spontanea o una remissione clinica indotta dalla terapia, sono possibili le recidive. *Autore: Dott. P.R. Cohen (luglio 2007)*. Tratto da Sweet's syndrome, a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:35.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Swyer

Vedere: Disgenesia gonadica 46,XY

Sindrome di Taybi

Vedere: Sindrome oto-palato-digitale

Sindrome di Teebi-Kaurah

Vedere: Anonichia - microcefalia

Sindrome di Temtamy-Shalash

Vedere: Dismorfismo craniofaciale - coloboma - agenesia del corpo calloso

Sindrome di Ter Haar

Vedere: Sindrome di Frank-Ter Haar

Sindrome di Thomas

ORPHA3316

La sindrome di Thomas è caratterizzata da anomalie renali, malformazioni cardiache e labio- o palatoschisi. Sono stati

descritti 6 pazienti. Si ritiene che la trasmissione sia autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Thong-Douglas-Ferrante

Vedere: Bassa statura - sordità - anomalia dei neutrofili

Sindrome di Thurston

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 5

Sindrome di Timothy

ORPHA65283

MIM: 601005

La sindrome di Timothy è una malattia multisistemica, caratterizzata da segni a carico del cuore, delle mani, del viso e dello sviluppo neurologico, che comprendono l'allungamento del tratto QT dell'elettrocardiogramma, dita dei piedi e delle mani palmate, sella nasale infossata, orecchie a bassa attaccatura, mascella ipoplasica, labbro superiore sottile e tratti autistici o disturbi dello spettro dell'autismo. Sono stati descritti meno di 20 casi. La sindrome di Timothy è dovuta a mutazioni del gene CACNA1C ed è ereditata come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2008)*.

Vedere: Sindrome del QT lungo familiare

Sindrome di Tonoki-Ohura-Niikawa

Vedere: Criptomicrotia - brachidattilia - anomalie dei dermatoglifi

Sindrome di Torg-Winchester

ORPHA3460

MIM: 259600

La sindrome di Torg-Winchester è caratterizzata da statura estremamente bassa, lineamenti grossolani del viso, opacità corneali, osteolisi generalizzata, artropatia dolorosa e progressiva, con rigidità articolari e contratture delle falangi distali, associate ad alterazioni cutanee. È stata descritta solo in una decina di pazienti, dopo la prima descrizione nel 1969. Lo sviluppo mentale è normale. La consanguineità presente nei genitori di alcuni pazienti suggerisce un'eredità autosomica recessiva. In un caso è stata identificata una mutazione omozigote del gene MMP2. La diagnosi si basa sui quadri clinico e radiologico, ma può essere confermata dall'identificazione di questa mutazione. Fino ad oggi, non è stata effettuata la diagnosi prenatale della sindrome, anche se è teoricamente possibile. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Toriello-Carey

ORPHA3338

MIM: 217980

La sindrome di Toriello-Carey è stata descritta in meno di 15 bambini in tutto il mondo. I segni clinici comprendono agenesia del corpo calloso, telecanco, rime palpebrali strette, naso piccolo con narici anteverse, sequenza di Pierre Robin (compresa la palatoschisi), orecchie dismorfiche, eccesso di cute sulla nuca, anomalie della laringe, cardiopatie, mani tozze e ipotonia. La metà dei bambini descritti (la maggior parte è rappresentata da maschi) è deceduta nel periodo neonatale, uno di essi è morto per fibroelastosi endocardica all'età di 7 mesi. Sono state descritte anche anteposizione anale, onfa-

locele e malattia di Hirschsprung, in casi singoli. Nonostante la minore gravità del quadro clinico nelle bambine, il modello di trasmissione proposto è quello autosomico recessivo, con un'ipotetica influenza del sesso sulla gravità del quadro clinico. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (settembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Toriello-Higgins-Miller

Vedere: Condrodisplasia puntata, tipo Toriello

Sindrome di Tourette

ORPHA856

MIM: 137580

Con il termine "sindrome di Tourette" si indica l'associazione tra tic e altri sintomi. La malattia di Gilles de la Tourette è una delle cause più frequenti. Associa tic motori e vocali, di origine sconosciuta, e comorbidità psichiatriche variabili e automutilanti, che possono comprendere un disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) e altri disturbi d'ansia, disturbi della personalità e umorali e una sindrome da iperattività con disturbi dell'attenzione. La prevalenza della sindrome di Tourette è stimata in 0,1-1% nella popolazione generale, quindi non è una malattia rara. Questa condizione esordisce durante l'infanzia e si sviluppa in fasi di relativo peggioramento e remissione dei tic. La maggior parte dei pazienti mostra un miglioramento alla fine dell'adolescenza, ma i sintomi possono persistere nell'età adulta in circa un terzo dei casi. La causa della malattia di Gilles de la Tourette non è nota, ma è stata ipotizzata una base genetica, in associazione alla disfunzione del sistema dopaminergico e delle reti dei neuroni nelle aree limbiche e associative dei gangli della base e della corteccia prefrontale. Il trattamento della sindrome di Tourette e dei tic gravi è di solito complesso e richiede un approccio multidisciplinare (neurologi, psichiatri, psicologi e assistenti sociali). Nelle forme sfumate si raccomanda di attivare un programma informativo per il paziente e una presa in carico psicologica. Le terapie farmacologiche, compresi i neurolettici, sono essenziali per il trattamento delle forme moderate-gravi. Le comorbidità psichiatriche, quando presenti, possono giustificare il ricorso a terapie specifiche. Nelle forme più gravi della malattia, i risultati preliminari del trattamento con la stimolazione cerebrale profonda delle aree associative e limbiche del talamo o del pallido hanno aperto la possibilità allo sviluppo di future terapie, ma i risultati necessitano di essere confermati. *Autori: Dott. J.L. Houeto e Dott. P. Giré (febbraio 2008)*.

Associazioni

AIST - Associazione Italiana Sindrome di Tourette - ONLUS

Sindrome di Townes-Brocks

ORPHA857

MIM: 107480

La sindrome di Townes-Brocks è caratterizzata da quattro segni principali: difetti anali, che variano da una semplice interiorizzazione dell'ano ad ano imperforato con fistola rettovaginale, malformazioni dell'orecchio esterno (appendici pretagiche, elice malformato, meato acustico esterno stenotico), anomalie dei raggi (pollice trifalangeo, pollice bifido, esadattilia) e tutti i tipi e gradi di sordità. Possono essere presenti anche malformazioni del piede, malattie renali e cardiache. In alcuni casi le gravi malformazioni anali possono portare ad encopresi postoperatoria permanente. L'incidenza è molto difficile da stimare in quanto la sindrome è spesso sottodiagnosticata. Sono stati descritti approssimativamente un centinaio di casi. La condizione è trasmessa con modalità autosomica dominante a penetranza completa e a espressività estremamente variabile. Il gene-malattia è SALL1, localizzato sul cromosoma 16 (16q12.1), che codifica per un fattore di trascrizione. I difetti radiali e auricolari possono essere corretti chirurgicamente. La sordità dovrebbe essere presa in carico

da un'équipe multidisciplinare. La prognosi quoad vitam è compromessa solo nel caso di gravi malformazioni renali e cardiache. *Autore: Dott. S. Marlin (gennaio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Tranebjaerg-Svejgaard

Vedere: Ritardo mentale legato all'X - epilessia - psoriasi

Sindrome di Treacher-Collins

ORPHA861

MIM: 154500

La sindrome di Treacher-Collins è una malattia congenita dello sviluppo craniofacciale caratterizzata da una displasia oto-mandibolare bilaterale e simmetrica senza anomalie degli arti, associata a diverse anomalie della testa e del collo. L'incidenza annuale è stimata in 1/50.000 nati vivi. I bambini presentano dismorfismi facciali caratteristici associati a ipoplasia bilaterale e simmetrica delle ossa malari e del bordo infraorbitale (80% dei casi) o della mandibola (78%) (retrognazia, retrogenia), che comporta una malocclusione dentale moderata, caratterizzata da uno spazio anteriore. A livello delle ossa malari, del bordo orbitale inferiore e delle guance è stata osservata un'ipoplasia predominante dei tessuti molli. Sono state descritte anche anomalie dell'articolazione temporo-mandibolare, che causano una limitazione nell'apertura della bocca di gravità variabile, un'obliquità antimongoloide delle rime palpebrali (89%) e un coloboma delle palpebre inferiori nel punto di unione tra il terzo esterno e il terzo medio (69%) con assenza di ciglia del terzo esterno della palpebra inferiore. È presente una scanalatura ossea palpabile a livello del canto laterale. Il palato è ogivale ed è stata osservata occasionalmente una palatoschisi (28%). Sono spesso presenti anomalie dell'orecchio esterno (60%), come l'anotia o la microtia, l'atresia dei condotti uditivi esterni e anomalie della catena degli ossicini: queste anomalie esitano in una sordità di trasmissione. L'intelligenza è di solito normale. Durante i primi anni di vita possono presentarsi difficoltà respiratorie e di alimentazione dovute alle dimensioni ridotte delle vie respiratorie superiori e alla limitazione nell'apertura della bocca. Segni meno costanti sono gli encondromi e/o fistole preauricolari, le anomalie del rachide, le cardiopatie e le schisi commissurali. La sindrome è dovuta alle mutazioni del gene TCOF1 (5q32-q331) che codifica per la fosfoproteina nucleolare Treacle. La trasmissione è autosomica dominante con penetranza del 90% e un'espressione variabile, anche nei pazienti appartenenti alla stessa famiglia. La diagnosi si basa sul quadro clinico e sulle indagini complementari. La diagnosi è confermata da test molecolari. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Nager e la sindrome di Miller (si vedano questi termini). L'ecografia prenatale può essere d'aiuto per l'individuazione della sindrome, mettendo in evidenza i dismorfismi facciali, in particolare le anomalie auricolari bilaterali. È possibile la diagnosi prenatale mediante analisi molecolare sulle cellule del trofoblasto. La consulenza genetica è complicata dall'espressione variabile della malattia e deve essere discussa da un'équipe multidisciplinare di diagnosi prenatale. La presa in carico è pluridisciplinare. In casi di insufficienza respiratoria, devono essere valutati una tracheostomia, una ventilazione non invasiva (VNI) e una distrazione mandibolare chirurgica. La chirurgia maxillofacciale e plastica permette di correggere l'ipoplasia dei tessuti molli (lipostruttura), l'ipoplasia scheletrica (distrazione, trapianti ossei), il coloboma palpebrale, la palatoschisi. È molto difficile il trattamento della limitazione dell'apertura della bocca. La chirurgia ORL specialistica è necessaria per le anomalie dell'orecchio medio (chirurgia funzionale) ed esterno (ricostruzione dei padiglioni). La presa in carico dei disturbi dell'udito deve essere precoce (apparecchi, chirurgia funzionale) per favorire uno sviluppo normale. In presenza di un trattamento adeguato, la prognosi delle forme moderate della malattia è favorevole. *Autore: Prof. M.P. Vazquez (aprile 2010)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Treacher-Collins (gene TCOF1)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA
Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Associazioni

Gruppo Italiano Sindrome di Goldenhar
Fedra ONLUS

Sindrome di Treft-Sanborn-Carey

ORPHA3349

MIM: 125250

Questa sindrome è caratterizzata da atrofia ottica progressiva, anomalie elettroretinografiche, in assenza di alterazioni del pigmento retinico e ipoacusia neurosensoriale progressiva, che di solito esordisce nella prima o seconda decade di vita. Successivamente compaiono ptosi, oftalmoplegia, distassia e miopia non specifica. È stata descritta in 23 persone di una estesa famiglia dello Utah. La trasmissione è autosomica dominante. Questa sindrome e la sindrome CAPOS (ataxia cerebellare - areflessia - piede cavo - atrofia ottica - ipoacusia neurosensoriale) sono forse espressioni variabili della stessa malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Tsukahara-Kajii

Vedere: Ipertricosi cervicale anteriore isolata

Sindrome di Tunglang-Bellman

Vedere: Sordità - insensibilità familiare delle ghiandole salivari all'aldosterone

Sindrome di Turcot con poliposi

ORPHA99818

MIM: 276300

Vedere: Poliposi adenomatosa familiare

Sindrome di Turner

ORPHA881

La sindrome di Turner è una malattia cromosomica associata alla delezione parziale o alla monosomia del cromosoma X. L'incidenza è stimata in 1/5.000 nati vivi (1 ogni 2.500 neonate). I segni clinici sono eterogenei e le anomalie fisiche tipiche sono spesso sfumate o assenti. In tutti i casi è presente bassa statura. È frequente insufficienza ovarica a esordio variabile, correlata all'anomalia cromosomica. Sono meno comuni gli altri segni clinici (anomalie scheletriche, linfedema, sordità, coinvolgimento cardiovascolare, tiroideo e gastrointestinale), la cui presenza deve essere verificata durante l'adolescenza e nell'età adulta. La monosomia del cromosoma X è responsabile di meno della metà dei casi di sindrome di Turner e molti di essi sono dovuti alla presenza di un mosaicism (con una linea 45,X), oppure di un cromosoma X o Y anomalo (delezione, isocromosoma X, cromosoma dicentrico). Nel corso della gravidanza, le forme tipiche associate a difetti possono essere diagnosticate con l'ecografia, mentre le forme meno gravi vengono identificate casualmente con l'amniocentesi eseguita per altre indicazioni (ad esempio, età materna avanzata). La consulenza prenatale, successiva alla diagnosi delle forme meno gravi, è particolarmente problematica. Il trattamento si basa sulla terapia con l'ormone della crescita, che consente di aumentare significativamente l'altezza finale. La qualità della vita e l'integrazione sociale sono migliori quando la pubertà non è stata indotta troppo tardivamente e in assenza di cardiopatie e sordità. La sordità può provocare difficoltà di

apprendimento e, durante l'età adulta, la sterilità può avere un effetto negativo sulla qualità della vita. La prognosi dipende dalla presenza di cardiopatie, obesità, ipertensione arteriosa e osteoporosi. È necessario un follow-up a lungo termine. *Autore: Dott. S. Cabrol (aprile 2007)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi molecolare della sindrome di Turner (gene SRY)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. BALDAZZI Lilla, Pr. CICOGNANI Alessandro

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y mediante QF-PCR

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y mediante QF-PCR

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)

Dr. CAPONE Lucia

Diagnosi citogenetica della sindrome di Turner

Ospedale S. Andrea - ASL VC, VERCELLI

Dr. BIROLI Ester

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y mediante QF-PCR

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA

Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Associazioni

APADEST - Associazione Piemontese Amici della Sindrome di Turner

Fedra ONLUS

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

AFaDOC - Associazione Famiglie di Soggetti con Deficit dell'Ornone della Crescita e altre Patologie

Sindrome di Turner-Kieser

Vedere: Sindrome nail-patella

Sindrome di Ulbright-Hodes

ORPHA3404

MIM: 266910

La sindrome di Ulbright-Hodes è caratterizzata da displasia renale, ritardo di crescita, focomelia o mesomelia, fusione radio-omerale, anomalie delle coste e dei genitali esterni e facies simil-potteriana. È stata descritta in 3 bambini (2 fratelli e un caso isolato), tutti deceduti subito dopo la nascita per distress respiratorio, secondario a ipoplasia del polmone e oligodramnios da displasia renale. È verosimile che la trasmissione sia autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Ulick

Vedere: Eccesso apparente di mineralcorticoidi

Sindrome di Urban-Rogers-Meyer

ORPHA3409

MIM: 264010

Questa sindrome è caratterizzata da deficit cognitivo, bassa statura, obesità, anomalie genitali e contratture alle mani e/o ai piedi. È stata descritta in 2 fratelli e in un caso sporadico. I pazienti presentavano anche osteoporosi generalizzata e precedenti familiari di fratture ricorrenti. Questa condizione è simile alla sindrome di Prader-Willi, ma la presenza delle fratture alle mani e l'osteoporosi, nonché l'assenza di ipotonia, indicano che si tratta di due entità nosologicamente distinte. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Usher

ORPHA886

MIM: 276900

La sindrome di Usher è caratterizzata da cecità neurosensoriale (di solito congenita) associata a retinite pigmentosa e perdita progressiva della vista. La prevalenza è stimata in 1/30.000. Si tratta della causa più comune di cecità associata a sordità e esordio nell'infanzia. Si distinguono tre forme cliniche: il tipo 1 (circa il 40% dei casi), che presenta sordità congenita profonda, non progressiva, di solito associata ad areflessia vestibolare e ritardo nelle tappe dello sviluppo, come nel controllo del capo e nell'acquisizione della stazione seduta e della deambulazione autonoma; il tipo 2 (circa il 60% dei casi), che presenta sordità prelinguale moderata-grave a progressione lenta, non associata ad alterazioni vestibolari; il tipo 3 (<3% dei casi, diffusa soprattutto nelle popolazioni finlandesi e negli ebrei ashkenaziti), che presenta sordità a rapida progressione, di solito diagnosticata nella prima decade di vita, associata a disfunzione vestibolare nella metà dei casi. La retinite pigmentosa, che in genere viene diagnosticata dopo la sordità, nella fase iniziale comporta deficit visivo in presenza di luce scarsa e tende a degenerare verso la completa cecità nell'arco di qualche decennio. La trasmissione è autosomica recessiva. Il sottotipo clinico 1 è dovuto alle mutazioni di cinque geni (MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH1G) e di un locus (USH1E); il sottotipo 2 è dovuto alle mutazioni di tre geni (USH2A, GPR98 e DFNB31) e di un locus (15q); nel sottotipo 3 è mutato un solo gene (CLRN1). Sono stati osservati casi di eredità digenica. La diagnosi clinica si basa sulla sordità neurosensoriale bilaterale (simmetrica, congenita e profonda per il tipo 1; moderata, grave e con una importante perdita neurosensoriale alle alte frequenze per il tipo 2), associata a retinite pigmentosa (depositi di pigmento all'esame del fondo oculare, con elettroretinogramma piatto o ridotto). L'esame genetico è possibile dopo avere effettuato indagini preliminari, alle quali segue la diagnosi molecolare basata sulla sequenza genomica dei geni-malattia. La diagnosi differenziale si pone con le sindromi oculoacustiche associate a mutazioni mitocondriali del DNA (MIDD, sindrome di Kearns-Sayre) e, più raramente, con la malattia di Refsum o con forme attenuate della sindrome di Alström (si vedano questi termini). La consulenza genetica è importante e deve informare che le mutazioni eterozigoti del gene USH2A sono relativamente frequenti. La diagnosi prenatale è possibile nelle famiglie nelle quali sia stata identificata la mutazione patogenetica. La presa in carico deve essere multidisciplinare e competente per la gestione sia della sordità che della cecità (otorinolaringoiatri, oculisti, logopedisti, psicologi, specialisti delle protesi acustiche, educatori e specialisti della presa in carico per i pazienti sordo-ciechi. Gli impianti cocleari, monolaterali e bilaterali, sono largamente usati per i pazienti con sordità profonda; gli impianti cocleari e le protesi acustiche sono più efficaci se impiantate in tenera età. Per la retinopatia si consiglia in alcuni casi l'impiego di lenti dotate di filtri speciali. Sono in corso ricerche di terapia genica, neuroprotezione e sistemi visivi artificiali. La prognosi dipende dalla progressione del deficit visivo: la cecità si verifica in quasi tutti i casi tra i 50 e i 70 anni di vita. *Autori: Dott. C. Blanchet e Dott. C. Hamel (febbraio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Usher (microarray Apex, geni CDH23, MYO7A, PCDH15, HARMONIN, SANS, VLGR1, USH3A)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. *TORRICELLI Francesca*

Associazioni

RETINA LAZIO - Associazione Malattie Degenerative della Retina e Ipovisione - ONLUS
RP ITALIA - Retina Italia - ONLUS
Lega del Filo D'Oro - ONLUS
ARIS - Associazione dei Retinopatici ed Ipovedenti Siciliani
ANIGESCP - Associazione Nazionale Italiana Genitori di Sordociechi Pluriminorati

Sindrome di Usher, tipo 2

ORPHA231178

MIM: 276901

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Usher (gene USH2A)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. *FERRARI Simona*, Dr. *MANTOVANI Vilma*, Pr. *ROMELO Giovanni*, Dr. *ROSSI Cesare*

Sindrome di Van der Bosch

ORPHA3417

MIM: 314500

La sindrome di Van den Bosch è caratterizzata da deficit cognitivo, coroideremia, acrocheratosi verruciforme, anidrosi e deformità scheletriche. È stata osservata in una singola famiglia. La trasmissione è recessiva legata all'X e può essere causata da una piccola delezione nel cromosoma X. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Van der Hoeve

Vedere: Osteogenesi imperfetta, tipo 1

Sindrome di Van der Knapp

Vedere: Megalencefalia - leucodistrofia cistica

Sindrome di Van der Woude

ORPHA888

MIM: 119300

La sindrome di Van der Woude (VWS) è un difetto dello sviluppo craniofacciale, caratterizzato dall'associazione tra fossette o fistole sul labbro inferiore e labio- e/o palatoschisi. È la condizione sindromica più frequente nell'ambito delle labiopalatoschisi. La prevalenza nella popolazione generale è circa 1/60.000. Inoltre, può essere presente ipodonzia. Il quadro clinico è estremamente variabile, anche nella stessa famiglia, e presenta tutte le combinazioni possibili (alcuni pazienti presentano solo fossette sul labbro inferiore, o oligodonzia, o labioschisi o palatoschisi isolate di gravità variabile). Il segno più comune sono le fossette labiali, presenti nell'88% dei pazienti. La trasmissione è autosomica dominante e la penetranza è elevata (80-97%). Il gene-malattia codifica per il fattore di regolazione 6 dell'interferone (IRF6, il cui locus mappa sul cromosoma 1q32-q41); sono state descritte oltre 70 mutazioni. La diagnosi differenziale si pone con le altre sindromi che presentano fossette sul labbro inferiore, come la sindrome facio-genito-poplitea (sindrome dello pterigio popliteo) e la disostosi oro-digito-facciale. Il trattamento con-

siste essenzialmente nella correzione chirurgica della labio-palatoschisi. Di solito, le fossette labiali sono asintomatiche, ma la loro resezione chirurgica può essere suggerita da motivi estetici o dalla necessità di ridurre la suppurazione mucosa o l'eccessiva salivazione. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2006)*.

Associazioni

Fedra ONLUS

Sindrome di Váradi

Vedere: Sindrome di Joubert con coinvolgimento oro-faciodigitale

Sindrome di Varadi-Papp

Vedere: Sindrome di Joubert con coinvolgimento oro-faciodigitale

Sindrome di Vasquez-Hurst-Sotos

ORPHA3423

MIM: 309580

La sindrome di Vasquez-Hurst-Sotos è caratterizzata dall'associazione tra ritardo mentale legato all'X, ipogonadismo ipogonadotropo, ginecomastia, dismorfismi facciali, obesità e bassa statura. È stata descritta in 5 pazienti maschi appartenenti a 5 generazioni della stessa famiglia. La trasmissione sembra essere recessiva legata all'X. Questa sindrome potrebbe far parte del gruppo delle sindromi con facies ipotonica e ritardo mentale legato all'X (si veda questo termine), dovute alle mutazioni del gene ATRX (Xq21.1). *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Verloes-Gillerot-Fryns

Vedere: Disturbo dello sviluppo sessuale - ritardo mentale

Sindrome di Viljoen-Kallis-Voges

Vedere: Microcefalia - brachidattilia - cifoscoliosi

Sindrome di Viljoen-Smart

Vedere: Sindrome MMEP

Sindrome di Volcke-Soekarman

Vedere: Macrocefalia - bassa statura - paraplegia

Sindrome di Waaler-Aarskog

Vedere: Idrocefalo - displasia costovertebrale - anomalia di Sprengel

Sindrome di Waardenburg

ORPHA3440

Le sindromi di Waardenburg (WS) rientrano nelle sindromi da sordità con anomalie della pigmentazione. Si caratterizzano per la loro trasmissione autosomica dominante e la depigmentazione non omogenea. L'incidenza annuale per le WS di tutti i tipi è 1/270.000 nati. Le caratteristiche principali della WS sono la sella nasale ampia, i difetti della pigmentazione, come l'eterocromia dell'iride (i due occhi hanno colori diversi), un ciuffo di capelli bianchi sulla fronte, le ciglia bianche, l'incanutimento precoce dei capelli, la sordità cocleare. Si consigliano protesi acustiche e il trattamento delle malformazioni associate. *Autore: Dott. L. Favre (maggio 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Waardenburg tipo 1, 2 e 3 (geni PAX3 e MITF)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Diagnosi molecolare della sindrome di Waardenburg tipo 1 (gene PAX3) e tipo 2A (gene MITF)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sindrome di Waardenburg (gene PAX3)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi molecolare della sindrome di Waardenburg tipo 2 (gene MITF)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Sindrome di Waardenburg-Hirschsprung

Vedere: Sindrome di Waardenburg-Shah

Sindrome di Waardenburg-Shah

ORPHA897

MIM: 277580

La sindrome di Waardenburg-Shah (WSS) è una neurocristopatia caratterizzata dall'associazione tra la sindrome di Waardenburg (sordità neurosensoriale e anomalie della pigmentazione; si veda questo termine) e la malattia di Hirschsprung (si veda questo termine). La prevalenza è sconosciuta ma sono stati riportati oltre 50 casi. I pazienti, nel periodo neonatale, presentano anomalie della pigmentazione (frezza sulla fronte, sopracciglia e ciglia bianche, eterocromia dell'iride, macchie cutanee bianche) in associazione a ostruzione intestinale. Lo sviluppo psicomotorio è normale. La WSS è causata da anomalie della migrazione/differenziazione delle cellule della cresta neurale durante lo sviluppo embrionale. Fino ad ora sono stati identificati tre geni-malattia: il gene EDNRB (13q22.3), che codifica il recettore dell'endotelina-B, il gene EDN3 (20q13.32), che codifica il ligando del recettore dell'endotelina, e il gene SOX10 (22q13.1), che codifica il fattore di trascrizione SOX10. Le mutazioni dei geni EDNRB e EDN3 si trasmettono con modalità autosomica recessiva; i soggetti omozigoti per le mutazioni in questi geni presentano la WSS, mentre quelli eterozigoti presentano la malattia di Hirschsprung isolata o, spesso, sono asintomatici. Le mutazioni del gene SOX10 vengono ereditate con modalità autosomica dominante e alcune specifiche mutazioni (in particolare quelle che interessano i due ultimi esoni codificanti) si associano a una forma più grave della WSS, con quadri neurologici caratterizzati da neuropatia periferica demielinizante, leucodistrofia centrale demielinizante, sindrome di Waardenburg e malattia di Hirschsprung (PCWH; si veda questo termine). Viceversa, alcuni soggetti con la sindrome di Waardenburg tipo 2 (si veda questo termine) sono portatori delle mutazioni eterozigoti del gene SOX10. Non sono state riscontrate mutazioni nei tre geni-malattia nel 20-40% dei soggetti affetti da WSS/PCWH. La diagnosi si basa sul riconoscimento del quadro clinico e viene confermata dal riscontro di mutazioni in uno dei geni-malattia. La diagnosi differenziale si pone con altre forme della sindrome di Waardenburg (1, 2 e 3; si vedano questi termini) e anche con altre malattie rare, come il piebaldismo e le sindromi ABCD o BADS (sempre associate a mutazioni del gene EDNRB; si vedano questi termini). Alle famiglie nelle quali viene riscontrata la mutazione patogenetica deve essere offerta la consulenza genetica e la diagnosi prenatale molecolare, in rapporto alle modalità di trasmissione della mutazione identificata. Il trattamento è solo sintomatico; il trattamento della malattia di Hirschsprung deve comprendere anche la chirurgia e la sordità deve essere trattata. La pro-

gnosi è spesso buona, ma la sindrome può associarsi a elevata morbilità e mortalità, secondarie alle complicazioni della malattia di Hirschsprung (legate alle dimensioni del segmento aganglionico). *Autore: Dott. R. Touraine (novembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Waardenburg-Shah, variante neurologica

ORPHA163746

MIM: 609136

La variante neurologica della sindrome di Waardenburg-Shah (WSS), nota anche come neuropatia periferica demielinizante, leucodistrofia centrale demielinizante, sindrome di Waardenburg e malattia di Hirschsprung (PCWH), è caratterizzata dall'associazione tra i sintomi della WSS (sordità neurosensoriale, anomalie della pigmentazione e malattia di Hirschsprung; si veda questo termine) e altre alterazioni neurologiche, in particolare l'ipotonìa neonatale, il ritardo mentale (di gravità variabile), il nistagmo, la spasticità progressiva, l'astasia e l'epilessia. La prevalenza non è nota, ma fino ad oggi sono stati descritti meno di 30 casi. Può associarsi anche alla disfunzione del sistema autonomo (produzione ridotta di saliva, sudore e lacrime, bradicardia e aritmia). Alla risonanza magnetica cerebrale si evidenzia ritardo della mielinizzazione della sostanza bianca, che può essere responsabile della neuropatia periferica. La malattia di Hirschsprung non è presente in tutti i casi. Questa malattia è di solito sporadica, anche se sono noti casi di ricorrenza tra fratelli/sorelle dovuti a mosaicismo germinale in un genitore. Le cause più comuni sono le mutazioni del gene SOX10 (22q13.1): in particolare un'ampia delezione o una mutazione puntiforme negli ultimi due esoni nel gene. Oltre al trattamento della WSS e dei sintomi neurologici, vengono raccomandati l'esame e il follow-up cardiologico, in quanto questi soggetti sono a rischio di aritmia. La prognosi e il decorso della malattia possono essere gravi a causa della sordità, del ritardo mentale e talvolta dei disturbi motori. Sono stati osservati casi di morte precoce (subito dopo la nascita). Non è stata definita con esattezza l'evoluzione della malattia a lungo termine nell'età adulta. *Autore: Dott. R. Touraine (novembre 2008)*.

Associazioni

Associazione Europea contro le Leucodistrofie
Comitato Italiano Progetto Miela
AILU – Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

Sindrome di Waardenburg, tipo 1

ORPHA894

MIM: 193500

Le sindromi di Waardenburg fanno parte delle sordità con anomalie della pigmentazione. La loro incidenza è di 1/270.000 nati. Si distinguono per la loro trasmissione autosomica dominante e per l'irregolarità della pigmentazione. La sindrome di Waardenburg tipo 1 presenta un'associazione clinica che comprende almeno due criteri maggiori o almeno un criterio maggiore e due criteri minori. I criteri maggiori sono distopia dei canti, anomalie della pigmentazione (frezza sulla fronte; ciglia, sopracciglia e peluria bianche; eterocromia dell'iride, iride bicolore, colorazione blu-zaffiro degli occhi), sordità neurosensoriale, storia familiare evocatrice. I criteri minori comprendono anomalie della pigmentazione cutanea con zone di depigmentazione, sinofria, radice del naso prominente, ipoplasia delle ali del naso, incanutimento precoce dei capelli. La diagnosi biologica si basa sulla ricerca di mutazioni nel gene PAX3 sul cromosoma 2q. Sono consigliate la protesizzazione della sordità e la presa in carico delle malformazioni associate. È vivamente consigliato l'uso di protezioni solari per la cute e gli occhi. *Autore: Dott. L. Faivre e Prof. M. Vekemans (aprile 2005)*.

Vedere: Sindrome di Waardenburg

Sindrome di Waardenburg, tipo 2

ORPHA895

MIM: 193510

Le sindromi di Waardenburg fanno parte delle sordità con anomalie della pigmentazione. La loro incidenza è di 1/270.000 nati. Si caratterizzano per l'eredità autosomica dominante e per le anomalie della pigmentazione. La sindrome di Waardenburg tipo 2 (tipo 2A se legata al locus 3p13, tipo 2B se non legata al locus 3p13) è un gruppo eterogeneo che si differenzia dalla sindrome di Waardenburg tipo 1 per l'assenza di distopia dei canti. La presenza di una storia familiare di sordità congenita o di anomalie della pigmentazione è molto importante per la diagnosi. Sono consigliate protesizzazione della sordità e la presa in carico delle malformazioni associate. È vivamente consigliato l'uso di protezioni solari per la cute e gli occhi. *Autori: Dott. L. Faivre e Prof. M. Vekemans (aprile 2005)*.

Vedere: Sindrome di Waardenburg

Sindrome di Waardenburg, tipo 3

ORPHA896

MIM: 148820

Le sindromi di Waardenburg fanno parte delle sordità con anomalie della pigmentazione. La loro incidenza è di 1/270.000 nati. Si caratterizzano per la loro trasmissione autosomica dominante e per le anomalie della pigmentazione. La sindrome di Waardenburg tipo 3 è più rara, rispetto ai tipi 1 e 2. I criteri diagnostici sono l'associazione tra anomalie degli arti, l'ipoplasia del sistema muscoloscheletrico, le contratture in flessione, la fusione delle ossa del carpo e le sindattilie. La sindrome di Waardenburg tipo 3 ha in comune con il tipo 1 i dismorfismi, inclusa la distopia dei canti, le anomalie della pigmentazione e la sordità. La diagnosi molecolare consiste nella ricerca di mutazioni nel gene PAX3 (paired box homeotic gene 3). La presa in carico consiste in una protesizzazione della sordità e una chinesiterapia per la rieducazione degli arti. È vivamente consigliato l'uso di protezioni solari per la cute e gli occhi. *Autori: Dott. L. Faivre e Prof. M. Vekemans (aprile 2005)*.

Vedere: Sindrome di Waardenburg

Sindrome di Waardenburg, tipo 4

Vedere: Sindrome di Waardenburg-Shah

Sindrome di Waisman

Vedere: Parkinsonismo a esordio precoce - deficit cognitivo

Sindrome di Walker-Dyson

Vedere: Sindrome aniridia - deficit cognitivo

Sindrome di Walker-Warburg

ORPHA899

MIM: 236670

La sindrome di Walker-Warburg (WWS) è una rara forma di distrofia muscolare congenita associata ad anomalie cerebrali ed oculari. La sindrome ha una diffusione mondiale. La prevalenza stimata è di 1/60.500 casi. I pazienti presentano alla nascita ipotonia grave generalizzata, debolezza muscolare, sviluppo psicomotorio minimo o assente, disturbi dell'occhio e convulsioni. La risonanza magnetica cerebrale evidenzia una lissencefalia di Cobblestone tipo 2, idrocefalo e grave ipoplasia cerebellare e del tronco encefalico (è possibile la malformazione di Dandy-Walker; si veda questo termine). Si osservano anche anomalie della materia bianca. La malattia è dovuta ad una O-glicosilazione anomala dell'alfa-distroglicano, che causa anomalie cerebrali e distrofia muscolare congenita. La sindrome di Walker-Warburg rappresenta il fenotipo più grave fra le distroglicanopatie. La trasmissione è autosomica recessiva. Molti geni sono responsabili della ma-

lattia, ma molti altri sono ancora sconosciuti. La maggior parte delle mutazioni è stata scoperta nei geni POMT1 e POMT2, codificanti le proteine O-mannosiltransferasi 1 e 2. In alcuni casi, sono state identificate altre mutazioni di geni nella via della glicosilazione dell'alfa-distroglicano (FKTN, LARGE, and FKRP). Le indagini di laboratorio di solito evidenziano valori elevati di creatinichinasi e patologie muscolari miopatiche/distrofiche con espressione alterata dell'alfa-distroglicano. La diagnosi differenziale si pone con altri tipi di distrofie e miopatie muscolari congenite. La diagnosi prenatale è possibile in famiglie con mutazioni conosciute; invece nelle famiglie per le quali non si conoscono i difetti molecolari, l'ecografia prenatale dopo la 22^a-25^a settimana di gestazione e la risonanza magnetica del feto alla 30^a settimana di gestazione possono essere utili per la diagnosi. Non esiste un trattamento specifico. La presa in carico ha come unico scopo il supporto e la prevenzione. La sindrome di Walker-Warburg è la forma più grave di distrofia congenita muscolare e la maggior parte dei bambini affetti muore prima dei 3 anni di vita. *Autori: Dott. J. Vajsar e Dott. H. Schachter (ottobre 2009)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare e immunologica della sindrome di Walker-Warburg

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO
Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsatelliti)

Poliniclinico Universitario di Padova, PADOVA
Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO Daniela

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia
UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Sindrome di Wallis-Zieff-Goldblatt

Vedere: Sindrome cleidorizomelica

Sindrome di Warburg-Sjo-Fledelius

Vedere: Sindrome Micro

Sindrome di Warburton-Anyane-Yebo

Vedere: Sindrome da aneuploidia variegata in mosaico

Sindrome di Warkany

Vedere: Trisomia 8 in mosaico

Sindrome di Warman-Mulliken-Hayward

Vedere: Craniosinostosi, tipo Boston

Sindrome di Watson

ORPHA3444

MIM: 193520

La sindrome di Watson è caratterizzata dall'associazione tra stenosi della valvola polmonare, macchie caffè-latte, ritardo mentale lieve o borderline e bassa statura. Nella maggior parte delle persone affette, questi sintomi si associano a macrocefalia e noduli di Lisch. Inoltre, è presente neurofibromatosi tipo 1 (o malattia di Von Recklinghausen). In alcune famiglie con i segni clinici della sindrome di Watson sono state identificate specifiche mutazioni nel gene NF1 (il gene responsabile della neurofibromatosi tipo 1). Pertanto la sindrome di Watson è una variante allelica della NF1. La patogenesi di questa malattia non è comunque nota. La prognosi dipende dalle caratteristiche fenotipiche, che variano ampiamente da un individuo all'altro all'interno della stessa famiglia. La presa in carico

multidisciplinare, che si deve avvalere della supervisione di un esperto, deve essere adattata a ogni paziente. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005).*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Weaver

ORPHA3447

MIM: 277590

La sindrome di Weaver è una sindrome da iperaccrescimento caratterizzata da maturazione ossea accelerata, associata ad anomalie craniofacciali, degli arti, neurologiche e ad altri difetti. I segni craniofacciali includono macrocefalia, fronte ampia, ipertelorismo, telecantho, orecchie grandi a basso impianto, filtro lungo e prominente e micrognazia relativa. Le anomalie degli arti comprendono l'aspetto sollevato dei polpastrelli (finger pads), le unghie sottili e infossate, la camptodattilia, le ossa lunghe slargate nella porzione distale, le deformità dei piedi e l'aspetto tozzo degli alluci. Possono inoltre essere presenti ritardo psicomotorio, voce roca e bassa, ipertonica, ernia ombelicale ed inguinale, e cute lassa e ridondante. È una sindrome molto rara; a oggi sono stati descritti soltanto 30 casi circa. La maggior parte di questi casi è sporadica, anche se sono state descritte 2 famiglie con trasmissione autosomica dominante. In 3 pazienti su 7 analizzati sono state identificate mutazioni nel gene NSD1 (il recettore nucleare che lega il dominio SET della proteina 1), che sono responsabili della sindrome di Sotos (un'altra sindrome da iperaccrescimento). Tali mutazioni, quando associate alla sindrome di Weaver, sono localizzate in una piccola porzione del gene. L'esatta fisiopatologia e l'eziologia degli altri casi rimangono sconosciuti. La prognosi è variabile, nella maggior parte dei casi le attese di vita sono normali e anche la statura adulta è normale. Non è disponibile alcun trattamento curativo, ma tutti i pazienti dovrebbero ricevere una presa in carico multidisciplinare (cura neurologica, pediatrica, ortopedica e psicomotoria, consulenza genetica). *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005).

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Webster-Deming

Vedere: Displasia cranio-fronto-nasale - anomalia di Poland

Sindrome di Weill-Marchesani

ORPHA3449

MIM: 277600

La sindrome di Weill-Marchesani è una malattia rara, caratterizzata da bassa statura, brachidattilia, rigidità articolare e anomalie oculari caratteristiche, come la microsferofachia, l'ectopia del cristallino, la miopia grave e il glaucoma. La prevalenza non è nota. La bassa statura (generalmente, al di sotto del 3° percentile) e la brachidattilia sono presenti nel 98% dei pazienti. Le anomalie oculari comprendono la miopia (94%), la microsferofachia (84%), l'ectopia del cristallino (73%), il glaucoma (80%) e la cataratta (23%). Altre caratteristiche cliniche comprendono la limitazione articolare, lo sviluppo normale della muscolatura, l'assottigliamento della cute e i difetti cardiaci (stenosi della valvola polmonare, insufficienza mitralica, stenosi aortica, dotto arterioso pervio e difetto del setto ventricolare). Nel 13% dei casi, è stato osservato deficit cognitivo, sempre di grado lieve. È stata osservata una trasmissione sia autosomica dominante che recessiva. La forma autosomica recessiva è più comune; in questi casi sono state identificate mutazioni omozigoti nel gene ADAMTS10 (19p13.3-p13.2). La proteina ADAMTS10 fa parte della famiglia delle proteasi della matrice extracellulare ed è espressa nella cute, nei condrociti fetali e nel cuore dell'adulto e del feto. Gli studi immunologici e di microscopia elettronica sui fibroblasti cutanei dei pazienti suggeriscono che questa condizione si associi a un aumento della matrice

extracellulare. Mutazioni eterozigoti del gene FBN1 (15q21.1) sono state identificate in un gruppo di pazienti; sono trasmesse con modalità autosomica dominante e rappresentano un esempio della eterogeneità clinica associata a questo gene. Nonostante l'eterogeneità genetica, nelle famiglie note esiste una relativa omogeneità clinica. Questo spiega le difficoltà della consulenza genetica in presenza di un caso sporadico. Alcuni eterozigoti per la forma recessiva possono presentare sintomi sfumati della malattia, come la brachidattilia. Non è mai stata eseguita la diagnosi prenatale. La prognosi è buona. I pazienti necessitano di un follow-up da parte dell'oculista, per il controllo delle possibili complicanze oculari; è stata proposta la fisioterapia per il trattamento della rigidità articolare. *Autore: Dott. L. Faivre-Olivier (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Weissenbacher-Zweymuller

ORPHA3450

MIM: 277610

La sindrome di Weissenbacher-Zweymuller (SWZ) è caratterizzata da bassa statura alla nascita, micrognazia neonatale, palatoschisi, condrodysplasia rizomelica con ossa delle braccia e delle gambe "a forma di manubrio", ipertelorismo e schisi vertebrali coronali. Si tratta di una malattia molto rara: sono state riportate solo poche famiglie a livello mondiale. I pazienti presentano una crescita graduale che comporta uno sviluppo fisico normale all'età di 5-6 anni e un'altezza finale moderatamente bassa, rispetto alla statura normale. È comune la perdita dell'udito. L'assenza di anomalie oculari distingue la SWZ dalla sindrome di Stickler. La SWZ è dovuta alle mutazioni eterozigoti del gene COL11A2 ed è trasmessa come carattere autosomico recessivo. *Autore: Dott. M. Le Merrer (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Wellesley-Carman-French

Vedere: Cataratta - frenuli orali - ritardo della crescita

Sindrome di Wells

ORPHA901

La sindrome di Wells è caratterizzata da eruzioni ricorrenti di lesioni simili alla cellulite, associate a eosinofilia. Sono stati descritti circa 80 casi. Le lesioni hanno di solito un contenuto liquido, sono mollicce ed evolvono dando luogo alla formazione di placche indurite di edema ed eritema. In genere, vanno incontro alla risoluzione, senza effetti cicatriziali. Lo studio istologico dimostra infiltrazione massiva di eosinofili e istiociti con aspetto fiammeggiante. La sindrome è, di solito, sporadica ma sono stati descritti casi familiari. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Wells-Jankovic

Vedere: Paraparesi spastica - sordità

Sindrome di Wermer

Vedere: Neoplasia endocrina multipla, tipo 1

Sindrome di Werner

ORPHA902

MIM: 277700

La sindrome di Werner (WS) è una malattia da invecchiamento precoce. La prevalenza stimata varia da 1/500.000 a

1/150.000. Questa sindrome è rara in Europa e si osserva più frequentemente nelle regioni con alto tasso di consanguineità come la Sardegna e il nord del Giappone. Dal punto di vista clinico, si manifesta imitando fenotipi della vecchiaia, come l'assottigliamento, l'incanutimento e la perdita precoce dei capelli, la cataratta, l'aterosclerosi, l'arteriosclerosi, l'osteoporosi, la calcificazione dei tessuti molli e un'incidenza elevata di alcuni tipi di tumori. I pazienti presentano naso a becco, bassa statura, arti sottili e tronco tozzo. La WS tipica è autosomica recessiva, ma sono state osservate anche alcune forme atipiche autosomiche dominanti. Nel 90% dei casi studiati, la mutazione coinvolta è nel gene WRN localizzato sul cromosoma 8p12-p11.2 ed è responsabile della disfunzione completa della proteina WRN. Nei pazienti sono state trovate circa 10 mutazioni differenti. La proteina WRN fa parte della famiglia RecQ delle DNA elicasi, che sono ampiamente conservate tra le specie e si pensa svolgano un ruolo centrale nella stabilità genomica. È stato dimostrato che la proteina WRN interagisce fisicamente e funzionalmente con una varietà di proteine che processano il DNA. La prognosi della WS dipende da quella delle malattie che normalmente colpiscono gli anziani: aterosclerosi con complicazioni cardiovascolari e neurologiche, diabete insulinor resistente e tumori mesenchimali. I trattamenti attuali sono limitati alla presa in carico delle varie affezioni implicate nella sindrome. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica della sindrome di Werner

Spazio Università di Roma - Policlinico Universitario, ROMA
Pr. ELLI Raffaella, Pr. MARCUCCI Liana

Diagnosi molecolare della sindrome di Werner

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi citogenetica della sindrome di Werner

P.S.I. "Elena d'Aosta", NAPOLI
Dr. ZATTERALE Adriana

Diagnosi citogenetica della sindrome di Werner

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE
Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi molecolare della sindrome di Werner atipica

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO
Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Sindrome di West

ORPHA3451

MIM: 308350

La sindrome di West (o spasmi infantili) è caratterizzata dall'associazione tra scariche di spasmi assiali, ritardo psicomotorio e un tracciato EEG interictale ipsaritmico. È l'encefalopatia epilettica più frequente. Può presentarsi nei neonati sani e in quelli con deficit cognitivo. L'incidenza è stimata tra 1 e 1,6/100.000 nati vivi. I maschi sono maggiormente colpiti rispetto alle femmine. Nel 50-70% dei casi, l'esordio avviene tra i 3 e i 7 mesi di vita. È molto meno comune la comparsa alla nascita, nel periodo neonatale o infantile (fino all'età di 5 anni). Gli spasmi consistono in un'improvvisa flessione assiale o, più spesso, in movimenti di estensione e si associano a deviazioni oculari. Le contrazioni sono più visibili agli arti superiori e sono seguite spesso dal pianto. Tuttavia, gli spasmi possono limitarsi a deviazioni oculari verso l'alto. Compaiono in serie, separati da intervalli di 5-30 secondi, e possono durare più di 10 minuti. Diventano più intensi man mano che le serie progrediscono. Il tracciato EEG degli spasmi consiste in onde lente bifasiche molto ampie. Il tracciato EEG interictale è descritto come ipsaritmico, in quanto è caratterizzato da onde lente asincrone, di grande ampiezza e picchi multifocali. Sono state descritte due varianti, una lenta e una veloce, che dipendono dall'eziologia. L'eziologia della sindrome è variabile. Nel 70-80% dei casi, sono state rilevate anomalie cerebrali. Le cause più comuni sono le malformazioni (molto spesso la sclerosi tuberosa o malattia di Bourneville) o i postumi di un'ischemia o una meningoencefalite, le

anomalie genetiche (trisomia 21, delezione 1p36, mutazioni dei geni ARX e STK9) o una malattia metabolica (una patologia mitocondriale o la fenilchetonuria). Circa il 10% dei casi è idiopatico: in questi neonati, lo sviluppo psicomotorio è normale prima della comparsa degli spasmi e le contrazioni e l'ipsaritmia sono simmetriche e rispondono alla terapia. Il restante 10-20% dei casi è criptogenico e probabilmente si associa ad un'anomalia che non è stata ancora individuata. La diagnosi si basa sul quadro clinico e sul tracciato EEG. La diagnosi differenziale può essere problematica e si pone con la sindrome di Sandifer, con le mioclonie benigne, con la ipereklessia, con il reflusso gastroesofageo e con periodi di trattenimento del respiro. La consulenza genetica può essere utile in base all'eziologia. Il trattamento è farmacologico. I due trattamenti più efficaci sono la vigabatrina (spesso usata come terapia di prima scelta) e i corticoidi (usati in caso di insuccesso della vigabatrina). L'intervento chirurgico è utile solo nel caso di lesioni cerebrali localizzate. La prognosi dipende dall'eziologia e dalla prontezza con la quale viene avviato il trattamento. Anche dopo una prima risposta al trattamento, la ricorrenza si presenta entro 6 mesi nel 30% dei casi. Gli spasmi tendono a risolversi dopo i 5 anni di vita anche se sono state riportate delle recidive. Nel 75% dei neonati sono presenti sequele motorie, sensitive o mentali e nel 50-60% dei casi l'epilessia è resistente alle cure. *Autore: Dott. M. Chipaux (marzo 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di West (gene ARX)

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)
Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare degli spasmi infantili legati all'X

(geni CDKL5 e ARX)
Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Diagnosi molecolare della malattia di West (gene ARX)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome di Westerhof-Beemer-Cormane

Vedere: Macule ipo/iperpigmentate ereditarie congenite

Sindrome di Wieacker-Wolff

ORPHA3454

MIM: 314580

La sindrome di Wieacker-Wolff è una forma neuromuscolare sindromica di ritardo mentale legata all'X, caratterizzata da malformazioni congenite dei piedi (piede cavo, piede equino varo, dita dei piedi in flessione), contratture progressive di altre articolazioni, amiotrofia progressiva essenzialmente distale, aprassia facciale e oculomotoria, disartria, problemi di deglutizione e lieve ritardo mentale. La prevalenza non è nota, ma la malattia è probabilmente molto rara, dato che finora sono stati descritti solo 6 pazienti maschi in un'unica famiglia. Si tratta di una malattia recessiva legata all'X, nella quale le femmine eterozigoti sono asintomatiche. L'eziologia non è nota. Il gene è localizzato nella regione pericentromerica del cromosoma X (nell'intervallo di 8 cM tra il gene della propedina, PFC, e il marcatore di DXS339), ma non è stato ancora identificato. Non sono disponibili marcatori biologici. Il rischio di trasmissione del gene-malattia da una donna eterozigote è del 50%, con rischio del 25% di avere un maschio affetto e del 25% di avere una femmina portatrice. La presa in carico è sintomatica. Il coinvolgimento articolare richiede un trattamento ortopedico o chirurgico. Il ritardo mentale richiede la presa in carico di tipo educativo e un sostegno scolastico. *Autore: Dott. A. Toutain (giugno 2007)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Sindrome di Wiedemann-Beckwith

Vedere: Sindrome di Beckwith-Wiedemann

Sindrome di Wiedemann-Grosse-Dibbern

Vedere: Microcefalia - micropene - convulsioni

Sindrome di Wildervanck

ORPHA3456

MIM: 314600

La sindrome di Wildervanck è caratterizzata dalla triade costituita da fusione delle vertebre cervicali (anomalia di Klippel-Feil), paralisi bilaterale del nervo abducente (sindrome di Duane; si veda questo termine) e sordità neurosensoriale congenita. È stata descritta in una famiglia con varie persone affette su 5 generazioni, quasi esclusivamente di sesso femminile. Sono stati descritti anche casi singoli sporadici. Occasionalmente sono stati osservati la sublussazione bilaterale del cristallino, la paralisi facciale, il difetto del setto atriale, la scoliosi e la colelitiasi. È probabile un'eredità multifattoriale; è stata discussa la possibile eredità dominante legata al sesso, con letalità nei maschi emizigoti. Non è stato identificato il gene-malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Williams

ORPHA904

MIM: 194050

La sindrome di Williams è una malattia genetica rara caratterizzata da disturbi dello sviluppo associati, nel 75% dei casi, a cardiopatie (di solito stenosi sopravvalvolare dell'aorta, SSA), ritardo psicomotorio, dismorfismi facciali caratteristici e profilo cognitivo e comportamentale specifico. L'incidenza delle forme tipiche è 1/20.000 alla nascita; esistono forme parziali, ma la loro incidenza non è nota. Questi bambini presentano una facies caratteristica con setto nasale appiattito e punta del naso globosa, bocca larga con labbro inferiore anteverso, guance prominenti, edema periorbitale, epicanto e, spesso, iride "a stella". Con l'età, il viso diventa più stretto e assume lineamenti grossolani. Il profilo cognitivo è caratterizzato da deficit visuospatiale, che contrasta con le buone capacità di linguaggio. I bambini affetti presentano un comportamento ipersociale e interagiscono bene con le altre persone. Sono molto sensibili al rumore e hanno buone capacità musicali. La prevalenza delle carie è elevata e si associa, a volte, a ipoplasia dello smalto. Dal punto di vista oftalmologico, il 40% di questi bambini presenta strabismo e/o difetti di rifrazione. Si possono osservare già alla nascita malformazioni vascolari, come la SSA e la stenosi dell'arteria renale, che può causare ipertensione arteriosa renovascolare. L'ipercalcemia può evolvere in nefrocalcinosi. La sindrome di Williams è dovuta a una microdelezione cromosomica della regione q11.23 del cromosoma 7. Non può essere individuata con il cariotipo standard ed è rivelata dalla FISH (ibridazione in situ fluorescente), che permette la diagnosi nel 95% dei casi. Questa microdelezione, che di solito è sporadica, comporta la perdita di alcuni geni, compreso il gene dell'elastina. Le malformazioni vascolari necessitano di un follow-up regolare e di una terapia specifica. Per questa ragione, i bambini affetti dalla sindrome di Williams dovrebbero essere presi in cura da medici esperti in cardiologia pediatrica che conoscono questa patologia. Il trattamento dell'ipertensione arteriosa richiede l'associazione di una terapia farmacologica, di una dieta e di uno stile di vita appropriati. La decisione di correggere chirurgicamente la stenosi arteriosa renale deve tenere in considerazione lo sviluppo globale delle pareti vascolari in questa malattia. L'ipercalcemia viene trattata mediante una dieta povera di calcio. La pressione arteriosa e la funzione renale devono essere controllate per tutta la vita. La presa in carico dei bambini con sindrome di Williams

deve basarsi su un approccio multidisciplinare che coinvolga pediatri, ortodontisti, psicomotricisti, logopedisti e psicologi. I pazienti adulti sono raramente autosufficienti. *Autore: Dott. B. Gilbert-Dussardier (dicembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA

Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. PITTALIS Maria Carla, Pr. RIZZO Nicola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. PECILE Vanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, ROMA

Dr. AMINI Mostafà, Dr. CALVIERI Fabrizio, Dr. STAGNI Maria

Letizia, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Ospedali Riuniti di Bergamo, BERGAMO

Dr. FACCHINETTI Barbara, Dr. GIUSSANI Ursula

Diagnosi molecolare della sindrome di Williams

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera S. Anna, COMO

Dr. GIUDICI Carola, Dr. LINGERI Riccardo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Istituto Auxologico Italiano, MILANO

Dr. BESOZZI Marco, Dr. GIARDINO Daniela

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Università degli Studi di Milano, MILANO

Dr. MARTINOLI Emanuela, Pr. RIVA Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera "San Paolo" - Università degli Studi di Milano, MILANO

Pr. COGGI Guido, Dr. GRIMOLDI Maria Grazia

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di Williams-Beuren

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. CROCI Danilo, Dr. SCIACCA Francesca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sindrome di Williams

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi citogenetica della sindrome di Williams

Ospedale "La Misericordia", GROSSETO
Dr. BARTOLOZZI Maurizio, Dr. CORPACCIOLI Maria Ida

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Ospedale Santa Chiara, PISA
Dr. ROSSI Simona, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Ospedale Civile, BASSANO DEL GRAPPA (VI)
Dr. BONFANTE Aldo, Dr. SACCILOTTO Donatella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Ospedale San Martino, BELLUNO
Dr. FUNES Silvia, Dr. IUZZOLINO Paolo, Dr. LO CUNSOLO Crocifissa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. LENZINI Elisabetta, Pr. ZACCHELLO Franco

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Laboratorio Analisi CITOTEST, SARMEOLA DI RUBANO (PD)
Dr. CARDARELLI Laura, Dr. ESPOSITO Giuseppe, Dr. GOMIRATO Sara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Ospedale Civile S.S. Giovanni e Paolo, VENEZIA
Dr. BARTOLONI Lucia, Dr. GION Massimo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams (gene ELN)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA
Dr. CELLI Paola, Dr. MONTALDI Anna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio - Università "Magna Graecia" di Catanzaro, CATANZARO
Dr. BONAPACE Giuseppe, Dr. CONCOLINO Daniela, Dr. MORICCA Maria Teresa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

P.S.I. "Elena d'Aosta", NAPOLI
Dr. ZATTERALE Adriana

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI
Dr. CAVALIERE Maria Luigia, Dr. FIORETTI Gennaro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra, Dr. SENSI Alberto

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

AUSL di Imola, IMOLA (BO)
Dr. BARONCINI Anna, Dr. BATTAGLIA Paola, Dr. CAPUCCI Antonella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA
Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE
Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE
Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

BIOS S.p.A., ROMA
Dr. PRIMA Lucia

Diagnosi citogenetica e molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA
Dr. DI ROSA Cristiana, Dr. NARDONE Anna Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda USL RMA - Centro per la Salute della Donna S. Anna, ROMA
Dr. GELLI Gian Franco, Dr. IACOBELLI Nadia, Dr. MUZI Maria Cristina, Dr. RASO Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams (gene ELN)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. ANGIONI Adriano, Dr. LOMBARDO Antonietta, Dr. ROBERTI Maria Cristina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA
Dr. BENGALA Mario, Pr. NOVELLI Giuseppe

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA
Pr. BARLATI Sergio, Dr. MARCHINA Eleonora, Dr. PIOVANI Giovanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA
Dr. CAVALLI Pietro, Dr. RIBOLI Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera - Ospedale Civile di Legnano, LEGNANO (MI)
Dr. LOTZNIKER Milvia, Dr. PRIVITERA Orsola, Dr. STIOU Sabine

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera San Gerardo, MONZA E DELLA BRIANZA
Dr. CAPPELLINI Anna, Dr. CROSTI Francesca, Pr. DALPRÀ Leda, Dr. SALA Elena, Dr. VILLA Nicoletta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Università degli Studi di Pavia, PAVIA
Pr. ZUFFARDI Orsetta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Presidio Ospedaliero "Città di Sesto San Giovanni", SESTO SAN GIOVANNI (MI)

Dr. DI GREGORIO Palma, Dr. MONGUZZI Antonio, Dr. RODESCHINI Ornella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Ospedali Riuniti "Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi", ANCONA

Dr. DISCEPOLI Giancarlo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO

Pr. MIGONE Nicola, Dr. SAVIN Elisa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Ospedale di Venere - ASL Bari, BARI

Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Università degli Studi di Sassari, SASSARI

Dr. FOGU Giuseppina, Pr. MONTELLA Andrea, Dr. SANNA Raimonda

Diagnosi citogenetica della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO

Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. BOSCO Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi molecolare della sindrome di Williams

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BRUTTINI Mirella, Dr. MELONI Ilaria, Pr. RENIERI Alessandra

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Azienda Ospedaliera "Monteluce Silvestrini", PERUGIA

Pr. DONTI Emilio, Dr. PRONTERA Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Williams

Arcella Analisi Mediche Biolab S.r.l., PADOVA

Dr. CAMURRI Lamberto, Dr. GASPARONI Gianluigi, Dr. LIPPI Elisabetta, Dr. PREGNOLATO Giovanna

Associazioni

AIAS - Associazione Italiana per l'Assistenza agli Spastici - ONLUS

AISW - Associazione Italiana Sindrome di Williams - ONLUS

CEPIM - Centro Italiano Down - ONLUS

Fedra ONLUS

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Sindrome di Williams-Beuren

Vedere: Sindrome di Williams

Sindrome di Willi-Prader

Vedere: Sindrome di Prader-Willi

Sindrome di Wilson-Turner

ORPHA3459

MIM: 309585

La sindrome di Wilson-Turner è caratterizzata da ritardo mentale, obesità, ginecomastia, difficoltà di linguaggio, dita affusolate e piedi piccoli. È stata descritta in 14 maschi su più generazioni di una stessa famiglia. La trasmissione è legata all'X e il gene mappa nella regione Xp21.1-q22. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Winchester

Vedere: Sindrome di Torg-Winchester

Sindrome di Winship-Viljoen-Leary

Vedere: Microcefalia - cardiomiopatia

Sindrome di Wiskott-Aldrich

ORPHA906

MIM: 277970

La sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) è un deficit immunitario ereditario raro (1/200.000 nati) a trasmissione recessiva legata all'X (Xp11.22-p11.23). Questo deficit si manifesta nei bambini, sin dall'infanzia, con segni emorragici (porpora, petecchie, ecchimosi, epistassi, diarrea sanguinante ecc.), infezioni recidivanti (bronchi, polmoni, orecchio, naso, gola), eczema e, occasionalmente, segni di autoimmunità. Lo studio ematologico mette in evidenza una trombopenia grave, spesso inferiore a 50.000 piastrine, e anche piastrine di piccole dimensioni (4-5 micron). La presa in carico dei bambini affetti da WAS consiste nel curare e prevenire le infezioni. Quando è molto grave, la trombopenia può essere migliorata con la splenectomia. Solo il trapianto di midollo consente di guarire dalla malattia. L'identificazione del gene responsabile del WAS permette di effettuare una diagnosi prenatale precoce, su biopsia di trofoblasto all'11ª settimana di amenorrea, quando è identificata la mutazione nella famiglia a rischio. Nelle forme familiari (più di un soggetto affetto), è possibile utilizzare i marcatori polimorfici legati al gene-malattia per valutare il rischio per una donna in gravidanza di essere portatrice o per effettuare la diagnosi prenatale. *Autore: Dott. G. de Saint Basile (maggio 2003)*.

Laboratori**Diagnosi immunologica, biochimica e molecolare della sindrome di Wiskott-Aldrich (gene WAS)**

Telethon Institute of Gene Therapy - Ospedale San Raffaele, MILANO

Pr. AIUTI Alessandro, Pr. RONCAROLO Maria Grazia, Dr. VILLA Anna

Diagnosi molecolare e biochimica della malattia piastrinica del pool vuoto

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Diagnosi molecolare della sindrome di Wiskott-Aldrich

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome di Wiskott-Aldrich (gene WAS)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. GILLIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele,

Dr. SAVOLDI Gianfranco

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Sindrome di Wissler-Fanconi

Vedere: Malattia di Still a esordio nell'adulto

Sindrome di Witkop

Vedere: Ipodonzia - displasia ungueale

Sindrome di Wittwer

Vedere: Ritardo mentale legato all'X, tipo Wittwer

Sindrome di Wolcott-Rallison

ORPHA1667

MIM: 226980

Vedere: Displasia spondiloeipifisaria

Sindrome di Wolff-Parkinson-White

ORPHA907

MIM: 194200

La sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW) è una malattia da anomala conduzione cardiaca; è caratterizzata dalla presenza di uno o più fasci atrioventricolari accessori, che possono dare origine a episodi di tachicardia sporadica. La prevalenza media è stimata in 1/450 e quindi la sindrome non è considerata una malattia rara. La sindrome di WPW colpisce soprattutto i maschi (70% dei casi), in particolare quelli più giovani. Durante la vita fetale, gli atri vengono collegati ai ventricoli da numerosi fasci che scompaiono dopo la nascita, fatta eccezione per uno, il fascio di His. Tuttavia, in alcuni pazienti possono persistere anche altri fasci. Queste vie accessorie bypassano il nodo atrioventricolare e causano una pre-eccitazione ventricolare e, in alcuni casi, episodi di tachicardia, che possono interrompersi spontaneamente oppure necessitano di un trattamento farmacologico. La pre-eccitazione cardiaca può associarsi a una malformazione cardiaca (come l'anomalia di Ebstein), una cardiomiopatia ipertrofica isolata, oppure può fare parte della malattia di Pompe o di Danon (si vedano questi termini). La sindrome di WPW può essere sporadica o familiare. La forma familiare è difficilmente identificabile, in quanto le vie accessorie non sono sempre attive. Può essere totalmente silente sia dal punto di vista clinico (nessuna tachicardia) sia all'elettrocardiogramma (ECG). Le mutazioni del gene PRKAG2 sono state associate alle forme familiari della sindrome di WPW. La diagnosi viene spesso posta in base al riscontro dei disturbi del ritmo. Oltre ad essi, l'ECG può mostrare tre segni: la mancanza della via lenta atrioventricolare (intervallo PR corto, <0,12 secondi), una pre-eccitazione ventricolare (onda delta all'inizio del complesso QRS), una stimolazione normale dei ventricoli (complesso QRS più largo >0,12 secondi tra l'inizio dell'onda delta alla fine di QRS). Queste anomalie dell'ECG corrispondono a un fascio anomalo direttamente collegato agli atri e ai ventricoli. Se il fascio collega l'atrio al fascio di His, l'ECG rileva un intervallo PR corto (<0,12 secondi), con un complesso QRS normale. Si tratta di una variante della sindrome di WPW, descritta da Lown-Ganong-Levine. Le diagnosi differenziali si pongono con il blocco completo delle branche del fascio, l'infarto anteriore o infero-posteriore, le extrasistoli ventricolari e la tachicardia ventricolare complicata. Dato che le forme familiari sono rare e la malattia

non è particolarmente grave, in quanto risponde alle cure, di solito non viene richiesta la consulenza genetica. Alcuni farmaci, come i beta-bloccanti, sono utili per trattare i disturbi del ritmo e prevenire le recidive. Tuttavia, l'uso esclusivo dei farmaci digitalici è controindicato. A volte può essere utile l'ablazione localizzata con radiofrequenze. Questa operazione, che si effettua a paziente sveglio, è abbastanza lunga. Consiste nell'introdurre una sonda per via venosa, per identificare e distruggere il fascio accessorio. Con la sola eccezione di alcuni casi di morte improvvisa, le attese di vita sono di solito normali. *Autore: Dott. P. Bouvagnet (febbraio 2007)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome di Wolff-Parkinson-White (gene PRKAG2)**

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA

Pr. ARBUSTINI Eloisa

Sindrome di Wolf-Hirschhorn

ORPHA280

MIM: 194190

La sindrome di Wolf-Hirschhorn (WHS) è caratterizzata dall'associazione tra un fenotipo craniofacciale peculiare (microcefalia, ipertelorismo oculare, labella prominente, naso largo e/o "a becco", filtro corto, micrognazia, angoli della bocca rivolti verso il basso, orecchie displastiche, appendici preauricolari) e ritardo mentale con convulsioni, cardiopatia congenita, anomalie dei genitali e dei reni. La prevalenza stimata nella popolazione generale è di 1/50.000. La sindrome è causata dalla delezione della banda 4p16.3, che può essere submicroscopica. Nel 5-13% dei pazienti la delezione origina dalla malsegregazione di una traslocazione parentale. Gli altri casi presentano delezioni de novo, di solito del cromosoma 4 paterno, o traslocazioni de novo (1,6%). Per evidenziare le delezioni submicroscopiche si utilizzano tecniche molecolari, come l'analisi dei microsattelliti, tecniche di citogenetica molecolare, sonde fluorescenti ibridizzate in situ (FISH). La FISH dovrebbe essere eseguita sia sul paziente che sui genitori, per confermare/escludere le traslocazioni. Il rischio di ricorrenza è basso per le delezioni e le traslocazioni de novo, ma è notevolmente più alto per le traslocazioni familiari. La diagnosi prenatale è possibile. Non esiste un trattamento specifico per la WHS; tuttavia si consigliano fisioterapia e terapia occupazionale. I pazienti con cardiopatie congenite, piedi torti e criptorchidismo devono essere trattati chirurgicamente. I pazienti che presentano convulsioni devono essere sottoposti periodicamente a EEG e trattati con farmaci antiepilettici. *Autore: Dott. D. Wiczorek (settembre 2003)*.

Laboratori**Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn**

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI

Pr. CALABRESE Giuseppe, Pr. PALKA Giandomenico

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Università degli Studi dell'Aquila, L'AQUILA

Pr. D'ALESSANDRO Elvira

Diagnosi citogenetica della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA

Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NIITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Centro Zigote S.r.l., SALERNO

Dr. ANGELINO Teresa, Dr. STABILE Mariano

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. PITTALIS Maria Carla, Pr. RIZZO Nicola

Diagnosi citogenetica della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda USL Cesena, CESENA (FC)

Dr. PRAGLIOLA Antonella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Ospedale Santa Maria delle Croci, RAVENNA

Dr. TOSCHI Milla, Dr. TURCI Alessandra, Dr. VALENTI

Annamaria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. PECILE Vanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Casa di Cura "Città di Udine", UDINE

Dr. PULPITO Luca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, ROMA

Dr. AMINI Mostafâ, Dr. CALVIERI Fabrizio, Dr. STAGNI Maria

Letizia, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Ospedali Riuniti di Bergamo, BERGAMO

Dr. FACCHINETTI Barbara, Dr. GIUSSANI Ursula

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera S. Anna, COMO

Dr. GIUDICI Carola, Dr. LINGERI Riccardo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Istituto Auxologico Italiano, MILANO

Dr. BESOZZI Marco, Dr. GIARDINO Daniela

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Università degli Studi di Milano, MILANO

Dr. MARTINOLI Emanuela, Pr. RIVA Paola

Diagnosi citogenetica della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera "San Paolo" - Università degli Studi di Milano, MILANO

Pr. COGGI Guido, Dr. GRIMOLDI Maria Grazia

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. GROCI Danilo, Dr. SCIACCA Francesca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Centro Associato "Pansini", MOLFETTA (BA)

Dr. PANSINI Marino, Dr. PANSINI Nicola, Dr. PASCULLI Laura

Anna Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Ospedale "La Misericordia", GROSSETO

Dr. BARTOLOZZI Maurizio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Ospedale Civile, BASSANO DEL GRAPPA (VI)

Dr. BONFANTE Aldo, Dr. SACCIOTTO Donatella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Ospedale San Martino, BELLUNO

Dr. FUNES Silvia, Dr. LO CUNSOLO Crocifissa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. LENZINI Elisabetta, Pr. ZACCHELLO Franco

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Laboratorio Analisi CITOTEST, SARMEOLA DI RUBANO (PD)

Dr. CARDARELLI Laura, Dr. ESPOSITO Giuseppe,

Dr. GOMIRATO Sara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn (gene WHSCR)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA

Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA

Dr. CELLI Paola, Dr. MONTALDI Anna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio - Università "Magna Graecia" di Catanzaro, CATANZARO

Dr. BONAPACE Giuseppe, Dr. CONCOLINO Daniela, Dr.

MORICCA Maria Teresa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

P.S.I. "Elena d'Aosta", NAPOLI

Dr. ZATTERALE Adriana

Diagnosi citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera "E. Cardarelli", NAPOLI

Dr. CAVALIERE Maria Luigia, Dr. FIORETTI Gennaro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra, Dr. SENSI Alberto

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

AUSL di Imola, IMOLA (BO)

Dr. BARONCINI Anna, Dr. BATTAGLIA Paola, Dr. CAPUCCI

Antonella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA

Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI

Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE

Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI

Giovanni

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA
Pr. GRAMMATICO Paola

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, ROMA
Dr. DI ROSA Cristiana, Dr. NARDONE Anna Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda USL RMA - Centro per la Salute della Donna S. Anna, ROMA
Dr. GELLI Gian Franco, Dr. IACOBELLI Nadia, Dr. MUZI Maria Cristina, Dr. RASO Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn (gene WHS)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. ANGIONI Adriano, Dr. LOMBARDO Antonietta, Dr. ROBERTI Maria Cristina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Consultorio di Genetica S.r.L., ROMA
Dr. BALDI Marina, Dr. SESSA Maria Teresa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi citogenetica della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Istituto di Diagnostica Clinica Proda, ROMA
Dr. FREZZA Katia, Dr. SABBADINI Guglielmo, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA
Pr. BARLATI Sergio, Dr. MARCHINA Eleonora, Dr. PIOVANI Giovanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA
Dr. CAVALLI Pietro, Dr. RIBOLI Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera- Ospedale Civile di Legnano, LEGNANO (MI)
Dr. LOTZNIKER Milvia, Dr. PRIVITERA Orsola, Dr. STIOUI Sabine

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera San Gerardo, MONZA E DELLA BRIANZA
Dr. CAPPELLINI Anna, Dr. CROSTI Francesca, Pr. DALPRÀ Leda, Dr. SALA Elena, Dr. VILLA Nicoletta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Università degli Studi di Pavia, PAVIA
Pr. ZUFFARDI Orsetta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Presidio Ospedaliero "Città di Sesto San Giovanni", SESTO SAN GIOVANNI (MI)
Dr. DI GREGORIO Palma, Dr. MONGUZZI Antonio, Dr. RODESCHINI Ornella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE
Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Ospedali Riuniti "Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi", ANCONA
Dr. DISCEPOLI Giancarlo, Dr. PETTINARI Antonella

Diagnosi citogenetica della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Ospedale "Cardarelli" - ASReM - Zona di Campobasso, CAMPOBASSO
Dr. DEL SORDO Sabatino

Diagnosi citogenetica della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, CUNEO
Dr. BOSSI Bruno, Dr. COMINO Alberto

Diagnosi citogenetica della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Ospedale S. Andrea - ASL VC, VERCELLI
Dr. BIROLI Ester

Diagnosi citogenetica della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Ospedale F. Miulli, ACQUAVIVA DELLE FONTI (BA)
Dr. BELLANOVA Grazia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Ospedale di Venere - ASL Bari, BARI
Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi citogenetica della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Presidio Ospedaliero Centrale - Stabilimento "San Marco", GROTTAGLIE (TA)
Dr. GRECO Luigi Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE
Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi citogenetica della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)
Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Università degli Studi di Sassari, SASSARI
Dr. FOGU Giuseppina, Pr. MONTELLA Andrea, Dr. SANNA Raimonda

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

LABOGEN S.a.S., CATANIA
Dr. GRILLO Agata

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. MATTINA Teresa, Pr. PAVONE Lorenzo

Diagnosi citogenetica della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, PALERMO
Pr. CORSELLO Giovanni, Dr. FABIANO Carmelo, Dr. NICETA Marcello, Dr. PICCIONE Maria, Dr. SAMMARCO Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)
Dr. BOSCO Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Poliambulatorio, PERUGIA
Pr. GALLI Francesco, Dr. MARIOTTI Giacomo, Dr. POMILI Giovanni

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Azienda Ospedaliera "Montelucre Silvestrini", PERUGIA
Pr. DONTI Emilio, Dr. PRONTERA Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Wolf-Hirschhorn

Arcella Analisi Mediche Biolab S.r.l., PADOVA
Dr. CAMURRI Lamberto, Dr. GASPARONI Gianluigi, Dr. LIPPI Elisabetta, Dr. PREGNOLATO Giovanna

Associazioni

AIAS - Associazione Italiana per l'Assistenza agli Spastici - ONLUS

AISIWH - Associazione Italiana sulla Sindrome di Wolf-Hirschhorn - ONLUS

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Sindrome di Wolfram

ORPHA3463

MIM: 222300

La sindrome di Wolfram (WFS) è una malattia rara neurodegenerativa caratterizzata da diabete mellito tipo 1, diabete insipido, atrofia ottica e segni neurologici. Sono stati descritti circa 300 casi e la prevalenza è stimata in 1/160.000. I criteri minimi per la diagnosi della WFS consistono nell'associazione tra il diabete mellito (DM) tipo 1 a esordio giovanile, senza anticorpi, che compare di solito nella prima decade di vita, e l'atrofia ottica bilaterale che si evidenzia prima della seconda decade. L'atrofia ottica colpisce solo la visione periferica. Circa il 70-75% dei pazienti sviluppa anche diabete insipido e circa due terzi presenta sordità neurosensoriale di una certa entità, che colpisce le alte frequenze. Altre caratteristiche cliniche riguardano l'atonia delle vie urinarie, l'atassia, la neuropatia periferica, la demenza, i disturbi psichiatrici e/o le crisi epilettiche. Circa il 60% dei pazienti omozigoti affetti presenta episodi di depressione grave o psicosi e mostra aggressività fisica e verbale compulsiva. Circa il 25% dei pazienti è affetto da problemi digestivi (costipazione ricorrente o diarrea). Circa un terzo dei casi presenta una malattia renale. Sono frequenti anche altri disturbi che possono causare il decesso, compresa l'apnea centrale e l'insufficienza respiratoria centrale. Le disfunzioni bulbari possono portare alla morte per polmonite da aspirazione ricorrente. Possono essere presenti anche cardiomiopatia e anemia. È stato anche osservato il ritardo o il blocco dello sviluppo sessuale. La WFS è trasmessa come carattere autosomico recessivo. Sono stati identificati due geni-malattia: WFS1 (4p16.1), che codifica per la wolframina, localizzata nel reticolo endoplasmatico, ed implicata nell'omeostasi del calcio, e ZCD2 (WFS2), un gene "zinc-finger" altamente conservato (4q22-q24), che codifica per l'ERIS (una piccola proteina intermembrana del reticolo endoplasmatico). La mutazione di ZCD2 è stata individuata in 3 famiglie di origine giordana. Le mutazioni di WFS1 sono responsabili della maggior parte dei fenotipi della WFS. Sono state descritte più di 150 mutazioni in diverse popolazioni, per lo più coinvolgenti l'esone 8. Nelle famiglie che presentano una mutazione in WFS1 o WFS2 può essere confermata la diagnosi clinica e possono essere identificati i portatori. La probabilità di ricovero ospedaliero a causa dei disturbi psichiatrici nei portatori eterozigoti delle mutazioni di WFS1 è otto volte maggiore rispetto alla probabilità dei non portatori. Questi soggetti rischiano anche di sviluppare sordità neurosensoriale alle basse frequenze e diabete mellito. È disponibile la diagnosi prenatale molecolare. La diagnosi differenziale si pone con il diabete tipo 1 autoimmune e l'atrofia ottica tipo Leber o LHON (si veda questo termine). Il trattamento è sintomatico. La presa in carico si basa sullo screening e sul trattamento degli eventuali disturbi associati alla malattia. Si raccomanda lo screening annuale per il diabete, la perdita dell'udito e della vista e la risonanza magnetica. Il DM deve essere trattato con iniezioni giornaliere di insulina e con una dieta controllata. È necessaria la presa in carico del diabete insipido, dell'apnea e dei disturbi urinari (antibiotico terapia profilattica per le infezioni urinarie). Dato che i disturbi della salute mentale sono comuni in questi pazienti, è necessario lo screening

periodico della depressione e degli altri sintomi psichiatrici, per offrire ai pazienti interventi specifici a livello medico, emozionale e psicologico. Di solito, l'evoluzione della malattia porta a morte prematura, spesso a causa di insufficienza respiratoria. *Autore: Dott. V. Nunes Martinez (dicembre 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Wolfram (gene WFS1)

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della sindrome di Wolfram (geni WFS1 e ZCD2)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Pr. LORINI Renata

Diagnosi molecolare della sindrome di Wolfram (gene WFS1)

Università degli Studi di Pavia, PAVIA
Pr. ZUFFARDI Orsetta

Diagnosi molecolare della sindrome di Wolfram (gene CISD2)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitochondriali

Sindrome di Woodhouse-Sakati

ORPHA3464

MIM: 241080

La sindrome di Woodhouse-Sakati è una malattia multisistemica caratterizzata da ipogonadismo, alopecia, diabete mellito, deficit cognitivo e segni extrapiramidali associati a movimenti coreoatetoidi e distonia. Sono stati descritti circa 30 pazienti che appartengono a famiglie consanguinee del Medio Oriente, una paziente caucasica e 3 fratricole di origine indiana. Altri segni clinici sono la sordità neurosensoriale, l'appiattimento dell'onda T all'ECG, le convulsioni, la polineuropatia sensoriale, la disartria, le anomalie craniofacciali (fronte alta, occipite piatto, faccia triangolare, radice del naso prominente, ipertelorismo, rime palpebrali oblique verso il basso), la scoliosi, l'iperreflessia, la camptodattilia. La trasmissione è autosomica recessiva e si associa alle mutazioni del gene DCAF17 (2q31.1), che codifica per una proteina nucleolare a funzione non ancora nota. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Woods-Black-Norbury

Vedere: Malattia immunoneurologica legata all'X

Sindrome di Woods-Crouchman-Huson

Vedere: Microcefalia - deficit cognitivo - anomalie neurologiche e falangee

Sindrome di Worster-Drought

ORPHA3465

MIM: 185480

La sindrome di Worster-Drought (WDS) è una paralisi cerebrale caratterizzata da paresi pseudobulbare (suprabilabare), che si presenta con debolezza selettiva delle labbra, della lingua e del palato molle, disgrafia, disfonìa, perdita della saliva e mandibola a scatto. La prevalenza è stimata in circa 1/25.000 e 1/30.000, con una predominanza nei maschi (rapporto maschi/femmine 3:1). L'età media all'esordio è 6 anni. I principali segni clinici sono la spasticità, la limitazione dei movimenti della regione periorale e della gola, a partire dall'infanzia, e i movimenti a scatto della mandibola. Nei casi più gravi, sono interessati anche i muscoli della faringe e della laringe. Sono comuni l'epilessia, le difficoltà di apprendimento e i disturbi comportamentali. Fino al 40% dei pazienti presenta lieve tetraplegia piramidale, orecchie rigide, infezioni respiratorie, aspirazioni ricorrenti e reflusso gastroesofageo. La WDS si associa a lesioni bilaterali del tratto corticobulbare. Sono interessati i nervi cranici VII, X e XII. La maggior parte dei casi è sporadica, anche se sono state descritte diverse famiglie con uno o più soggetti affetti. La trasmissione sembra essere autosomica dominante, a espressività e penetranza variabili. La diagnosi si basa sulla storia del paziente, gli esami clinici e la risonanza magnetica. La principale diagnosi differenziale si pone con la sindrome da polimicrogiria bilaterale perisilviana congenita (si veda questo termine), che presenta grave epilessia. Si ipotizza che queste due malattie rappresentino un continuum. La presa in carico dipende dalla gravità delle difficoltà dell'alimentazione e dei disturbi del linguaggio e deve prevedere un approccio multidisciplinare con interventi del pediatra, del logoterapista e dello psicologo. I bambini che presentano epilessia devono essere trattati con farmaci antiepilettici. La WDS ha un decorso non progressivo. La prognosi generale è buona se le difficoltà alimentari, l'epilessia e le complicazioni respiratorie vengono trattate in maniera appropriata. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Wyburn-Mason

ORPHA53719

La sindrome di Wyburn-Mason, o sindrome di Bonnet-Dechaume-Blanc, è caratterizzata dall'associazione di malformazioni artero-venose a livello della mascella, retina, nervo ottico, talamo, ipotalamo e corteccia cerebrale. La prevalenza non è nota, ma la malattia è molto rara: finora sono stati descritti meno di 100 casi. La distribuzione nei due sessi è uguale. Le malformazioni compaiono successivamente, a volte dopo numerose decadi. I segni clinici neurologici comprendono deficit neurologici progressivi correlati alla localizzazione della malformazione, epilessia e cefalea. Tali sintomi esitano in stasi venosa ed emorragie. Il ritardo psicomotorio nell'infanzia non è comune. Le lesioni maxillofacciali associate comprendono asimmetrie o deformazioni del viso, anomala crescita delle ossa del massiccio facciale e, in presenza di lesioni intraossee localizzate a livello maxillo-mandibolare, a gravi emorragie orali. I sintomi visivi sono causati dalle malformazioni artero-venose della retina e dipendono dalle dimensioni e dalla localizzazione delle malformazioni (retina, nervo ottico, chiasma). È possibile che la sindrome si manifesti parzialmente (spettro incompleto). La sindrome di Wyburn-Mason è causata da un'anomalia nell'organogenesi, ma l'eziologia e i fattori di rischio non sono noti. Non ci sono forme familiari della sindrome. La connessione tra le lesioni con la stessa angioarchitettura, ma localizzate in sedi differenti, può essere spiegata dall'origine regionalizzata delle cellule della parete vascolare della regione cefalica e dalla loro migrazione. Le cellule dei vasi delle regioni facciali, orbitali, mascellari o mandibolari ed encefaliche provengono da tre grandi regioni embrionali. Un difetto embrionale in un gruppo cellulare prima della sua migrazione verso la destinazione finale può "seminare" lesioni vascolari lungo il tragitto della migrazione. Ciò dà origine a sindromi metameriche cere-

brofacciali o segmentali (CAMS) denominate CAMS1, CAMS2 e CAMS3 a seconda della regione di partenza delle cellule: la CAMS1 (corpo calloso, ipotalamo, tratto olfattivo, fronte, naso), la sindrome di Wyburn-Mason che è stata rinominata CAMS2 (corteccia e diencefalo, chiasma ottico, nervo ottico, retina, sfenoide, mascella, guancia) e CAMS3 (cervelletto, osso temporale, mandibola). La risonanza magnetica è il miglior strumento diagnostico e fornisce informazioni sull'estensione delle anomalie. Un arteriogramma permette inoltre un'analisi più dettagliata della angioarchitettura delle lesioni, dimostrando l'assenza dei vasi capillari che normalmente connettono le arterie e le vene. È spesso impossibile trattare completamente le malformazioni vascolari cerebrali a causa dell'estensione e dell'architettura delle lesioni. Il trattamento parziale selettivo per via endovascolare mira all'isolamento della regione a rischio di malformazione. Può essere efficace in caso di localizzazioni dentoalveolare e cerebrale, se è stata identificata una debolezza particolare mediante risonanza magnetica o arteriogramma. La presa in carico combinata con embolizzazione e chirurgia è spesso necessaria per il trattamento delle malformazioni maxillofacciali. La comparsa precoce di problemi neurologici è un fattore di prognosi sfavorevole a lungo termine. *Autori: Prof. P. Lasjaunias e Prof. H. Alvarez (marzo 2007)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Sindrome di Yorifuji-Okuno

Vedere: Ipoplasia pancreatica - diabete - cardiopatia

Sindrome di Yoshimura-Takeshita

Vedere: Sordità - acidosi tubulare - anemia

Sindrome di Young

ORPHA3471

MIM: 279000

La sindrome di Young è caratterizzata dall'associazione tra azoospermia ostruttiva e infezioni senobronchiali ricorrenti. La prevalenza non è nota, ma si tratta di una condizione estremamente rara. La spermatogenesi è normale, l'azoospermia è causata dall'ostruzione degli epididimi da parte di secrezioni dense. La funzionalità respiratoria di solito è solo lievemente compromessa, ma sono stati descritti pazienti con bronchiectasie. Si tratta di una condizione trasmessa con modalità autosomica recessiva, ma l'eziologia resta sconosciuta. Sebbene il quadro clinico sia simile a quello della fibrosi cistica, diversi studi hanno dimostrato che la sindrome Young non si associa alle mutazioni del gene CFTR responsabile della fibrosi cistica. La diagnosi differenziale si pone principalmente con la fibrosi cistica e con l'agenesia bilaterale dei vasi deferenti (CBAVD), sebbene la funzione delle ghiandole sudoripare e del pancreas siano normali. La presa in carico dei pazienti mira a trattare tempestivamente le sinusiti, le polmoniti e l'infertilità, attraverso la vasoeptididimostomia e l'iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI). *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome di Young-McKeever-Squier

Vedere: Ipoplasia pontocerebellare, tipo 1

Sindrome di Young-Simpson

Vedere: Ipotiroidismo - dismorfismi - polidattilia postassiale - ritardo mentale

Sindrome di Zellweger

ORPHA912

MIM: 170993

La sindrome di Zellweger è una rara displasia metabolica dei perossisomi caratterizzata da dismorfismi craniofacciali, ipotonia marcata, crisi epilettiche e compromissione delle funzionalità epatiche e renali. Si verifica in 1/50.000 e 1/100.000 nati vivi. I neonati con la sindrome di Zellweger presentano facies appiattita, fontanelle anteriori allargate, suture separate, fronte alta e prominente, occipite piatto, rime palpebrali rivolte verso l'alto, radice del naso allargata, epicanto e creste sovraorbitali ipoplasiche. Possono essere presenti macrocefalia o microcefalia, palato ogivale, lingua protrudente o micrognazia e pliche cutanee ridondanti al collo. Si possono riscontrare cataratta, glaucoma, retinite pigmentosa, nistagmo e atrofia del nervo ottico. Le alterazioni e la perdita della vista sono progressive. Può essere presente anche sordità neurosensoriale. L'epatomegalia, l'ittero, l'ipertrofia del piloro e una grave idronefrosi sono segni comuni. Si possono riscontrare criptorchidismo e ipospadia (nei maschi) e ipertrofia del clitoride (nelle femmine). Sono frequenti anche le anomalie scheletriche. Il sistema nervoso centrale è gravemente compromesso (marcata ipotonia, riduzione o assenza dei riflessi, grave deficit cognitivo). La causa più comune della sindrome di Zellweger è un'alterazione nel gene PEX1 (con successiva alterazione della funzione dei perossisomi e impossibilità di metabolizzare gli acidi grassi a catena molto lunga, VLCFA). La compromissione del catabolismo comporta l'accumulo di metaboliti tossici e diversi danni nello sviluppo dei neuroni. La malattia si trasmette con modalità autosomica recessiva. La sindrome di Zellweger spesso viene sospettata per le caratteristiche fisiche e la diagnosi viene confermata definitivamente dalle indagini biochimiche. La risonanza magnetica può essere utilizzata come indagine aggiuntiva (per rilevare una polimicrogiria). L'idronefrosi può essere sospettata durante l'ecografia prenatale. Le principali diagnosi differenziali si pongono con l'adrenoleucodistrofia neonatale e la malattia di Refsum infantile; le altre patologie che devono essere escluse sono la sindrome di Usher e tutte quelle condizioni caratterizzate da marcata ipotonia. Nei casi di forte sospetto di gravidanza a rischio, lo screening prenatale per gli VLCFA e per la sintesi del plasminogeno può essere effettuato su colture di amniociti e su campioni di villi coriali. Si dovrebbe offrire un supporto multidisciplinare a tutti i neonati e alle loro famiglie. La maggior parte dei neonati con sindrome di Zellweger muore entro il primo anno di vita per apnea progressiva o per complicanze polmonari dovute a infezioni o a un'epilessia farmaco-resistente. La consulenza genetica permette ai familiari di comprendere la storia naturale e la progressione della malattia e dovrebbe determinare il rischio di ricorrenza in caso di future gravidanze. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2008)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della sindrome di Zellweger

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle malattie perossisomiali

(analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica della sindrome di Zellweger

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI

Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della sindrome di Zellweger

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della sindrome di Zellweger (dosaggio degli acidi biliari)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. BURLINA Alberto

Diagnosi biochimica della sindrome di Zellweger

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", MILANO

Dr. RIMOLDI Marco

Associazioni

Biomedicina e Nutrizione

Associazione Europea contro le Leucodistrofie

Comitato Italiano Progetto Miela

AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome di Zlotogora-Ogur

ORPHA3253

MIM: 225000

La sindrome di Zlotogora-Ogur è una condizione che associa labiopalatoschisi e displasia ectodermica con coinvolgimento degli arti. La prevalenza non è nota, ma i maschi e le femmine sono colpiti con analoga frequenza. La sindrome è caratterizzata dall'associazione tra malformazioni di gravità variabile: labiopalatoschisi, displasia ectodermica (capelli corti, secchi e radi, sopracciglia e ciglia rade) e sindattilia parziale delle dita delle mani e/o dei piedi. Un paziente presentava orecchie prominenti malformate e anomalie renali. Due terzi dei pazienti presentano una forma della malattia definita tipo Isola di Margarita (dal nome dell'isola caraibica nella quale sono stati osservati i pazienti), nella quale non è presente schisi orale, ma sono presenti anomalie dei denti (ipodonzia degli incisivi laterali superiori, alterazioni morfologiche e delle dimensioni) e onicodistrofia (unghie anomale). Il deficit cognitivo è stato descritto nella forma originale della sindrome di Zlotogora-Ogur, ma non è presente nella forma Isola di Margarita. Martinez ha descritto in seguito un'entità strettamente affine (con labiopalatoschisi, oligodonzia, sindattilia e anomalie dei capelli) e dato che questa sindrome mostra molti segni simili alla sindrome di Zlotogora-Ogur, gli è stato dato il nome di sindrome di Zlotogora-Martinez. La sindrome di Roselli-Gulienetti è un'altra malattia strettamente affine, nella quale i pazienti presentano i segni della sindrome di Zlotogora-Ogur in associazione a distrofia della cute del viso, con tendenza alla desquamazione, aplasia o ipoplasia del pollice, pterigio perineale e popliteale e, a volte, adesione delle palpebre (blefarofimosi). Tutte le forme della sindrome sono ereditate come caratteri autosomici recessivi ed è stato localizzato un gene sul cromosoma 11q23-q24. Le caratteristiche della sindrome possono essere attribuite alle mutazioni del gene che codifica per la molecola d'adesione cellula-cellula/recettore del virus herpetico, PVRL1. La consulenza genetica indica un rischio di ricorrenza del 25% in ogni fratello/sorella del caso indice. È stato suggerito che l'eterozigotità della mutazione costituisca un significativo fattore di rischio per la labiopalatoschisi non sindromica, in particolare sull'isola di Margarita. Il trattamento è solo sintomatico. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome di Zollinger-Ellison

ORPHA913

MIM: 131100

La sindrome di Zollinger-Ellison (ZES) è una grave malattia peptica (ulcera/malattia esofagea) con ipergastrinemia secondaria a gastrinoma da aumento di secrezione degli acidi gastrici. L'incidenza annuale è 1-2 casi per milione. Il rapporto

femmine-maschi è 1,3:1. È diagnosticata di solito nella quinta decade di vita. Segni più frequenti sono i dolori addominali (parte superiore dell'addome) e la diarrea. Sono spesso presenti bruciori gastrici (44%). Altri sintomi sono la nausea, il vomito, il malassorbimento intestinale, la perdita di peso. Alcuni pazienti hanno un'ulcera complicata (emorragia, perforazione e penetrazione gastrointestinale). La ZES è dovuta a un tumore secernente gastrina (gastrinoma) situato nel duodeno (50-85%), nel pancreas, nei linfonodi addominali o, di rado, in sedi ectopiche (cuore, ovaio, fegato). La ZES può essere sporadica (75%), o associata a neoplasia endocrina multipla 1 (MEN1; si veda questo termine) a trasmissione autosomica dominante. La MEN1 è dovuta a mutazioni del gene MEN1 (11q13) che codifica per la menina, proteina che lega e regola l'attività di diversi fattori di trascrizione. Inizialmente, la diagnosi di ZES si basa sul quadro clinico. Sono quasi sempre presenti livelli elevati di gastrinemia a digiuno (FSG). La diagnosi è confermata dai livelli di FSG, 10 volte più elevati rispetto alla norma, e da un pH gastrico <2. Se i livelli di FSG sono aumentati meno di 10 volte e il pH gastrico è <2, è necessario il test di stimolazione della secretina (anomalo con aumento >120 pg/mL) e il test che misura la produzione di acido in condizione basale (anomalo con valori >15 mEq/hr-basale). Sono necessari esami di imaging (scintigrafia del recettore di somatostatina, scansione TAC, ecografia addominale o endoscopica) per localizzare il gastrinoma. L'esofagogastroduodenoscopia è indicata per individuare le ulcere duodenali. La diagnosi differenziale si pone con altre cause di iperacidità e aumento dei livelli di FSG (infezioni da *Helicobacter pylori*, ritenzione dell'antro gastrico, ostruzione gastrica, insufficienza renale, sindromi delle cellule G antrali, reflusso gastroesofageo idiopatico, ulcera peptica e cause fisiologiche di ipergastrinemia: gastrite atrofica, anemia perniciosa, uso di farmaci antisecretori ad azione potente). I test genetici rendono possibile la diagnosi prenatale di MEN1, ma non dei gastrinomi. La consulenza genetica è offerta ai pazienti con ZES associata a MEN1. L'ipersecrezione degli acidi gastrici deve essere tenuta sotto controllo a breve e a lungo termine. Per la loro durata d'azione ed efficacia (1-2 dosi/die), gli inibitori orali di H(+)-K(+)-ATPasi (inibitori della pompa a protoni, IPP) sono la terapia di prima scelta. Gli IPP per endovena sono efficaci come sostituti dei farmaci orali. Gli antagonisti del recettore H2 dell'istamina sono efficaci a dosi elevate e ripetute. La presa in carico si basa sul trattamento del tumore (il 60-90% dei tumori è maligno). Si raccomanda la rimozione chirurgica in pazienti non-MEN1 con tumore localizzato. In caso di tumore metastatico, sono utilizzate diverse terapie antitumorali: chemioterapia, bioterapia (analoghi di interferone/somatostatina), embolizzazione delle metastasi epatiche e chirurgia aggressiva. Sono in fase di sperimentazione nuovi trattamenti (radioterapia mediata dai recettori della somatostatina, nuovi agenti chemioterapeutici, inibitori della tirosin-chinasi/fattore di crescita). In assenza di metastasi epatiche, la prognosi è buona (tasso di sopravvivenza a 10 anni del 90-100%). I pazienti con metastasi epatiche (65-75%) hanno un tasso di sopravvivenza a 10 anni del 20-40%. I pazienti con MEN1 sono sottoposti di rado a interventi chirurgici, data la presenza di tumori multipli e metastasi dei linfonodi. Tuttavia, solo il 15% dei pazienti ha una forma aggressiva: in questo caso, il tasso di sopravvivenza a 10 anni è dell'80-98%. *Autore: Dott. R. Jensen (maggio 2009)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome di Zurich-Kaye

ORPHA3474

MIM: 280000

La sindrome di Zurich-Kaye è stata descritta in 6 bambini (2 femmine, 4 maschi), due dei quali erano fratelli e uno era di origine amish. I segni clinici principali della sindrome sono la dermatosi ittiosiforme migratoria a esordio precoce, il coloboma oculare bilaterale, l'ipoacusia trasmissiva, le convulsioni, il

ritardo mentale e i dismorfismi facciali caratteristici, compresa la brachicefalia, le rime palpebrali lievemente oblique verso l'alto, le iridi blu pallido, l'ipertelorismo, l'appiattimento della parte media del viso e del filtro, le narici anteverse, il labbro superiore sottile e l'aumento della plicatura periorale, con macrostomia. Le orecchie sono a basso impianto con elice ripiegata e ispessito. I denti sono iperdistanziati e di forma quadrata. Meno comunemente si osserva schisi palatina o un equivalente minore (ugola bifida e/o schisi sottomuosa), cardiopatia congenita (tetralogia di Fallot o trasposizione dei grandi vasi), pectus excavatum, capezzoli soprannumerari. L'ittiosi e le anomalie neurologiche, comprese le convulsioni e il ritardo mentale sono state descritte in diverse sindromi genetiche. Anche se esiste una sovrapposizione tra questi segni clinici, alcune caratteristiche contribuiscono a distinguere una condizione dall'altra e, per la sindrome Zurich-Kaye, è stato proposto l'acronimo CHIME, che sta per "colobomas of the eye, heart defects, ichthyosiform dermatosis, mental retardation and ear defects or epilepsy" (coloboma dell'occhio, anomalie cardiache, dermatosi ittiosiforme, ritardo mentale e anomalie delle orecchie o epilessia). Un follow-up a lungo termine fornisce informazioni sulla prognosi dei pazienti, che comprende uno stato generale di salute discreto, grave ritardo mentale, convulsioni che peggiorano dopo la pubertà e un rash ittiosiforme migratorio cronico senza lesioni cutanee. L'ultimo caso descritto riguarda una bambina che ha sviluppato una leucemia linfoblastica acuta all'età di 4,5 anni. Oltre ai segni classici della sindrome, la bambina presentava anche macrosomia infantile e duplicazione del sistema collettore renale. L'esame istologico della cute ha evidenziato la presenza di un nevo epidermico, ipercheratosi e uno strato granulare notevolmente aumentato. Il trattamento con l'isotretinoina può risolvere le lesioni cutanee, anche se non elimina il rischio di infezioni secondarie. È importante formulare la diagnosi per la possibile associazione con le cardiopatie congenite, la compromissione neurologica, i tumori maligni e la possibile ricorrenza familiare, trattandosi di una condizione presumibilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2005)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome DMCA

Vedere: Cardiomiopatia dilatativa con atassia

Sindrome DRESS

ORPHA139402

La sindrome DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici) è una reazione da ipersensibilità, caratterizzata da rash cutaneo generalizzato, febbre, eosinofilia, linfocitosi, coinvolgimento viscerale (epatite, nefrite, polmonite, pericardite e miocardite) e, in alcuni pazienti, riattivazione del virus herpetico umano 6. La prevalenza non è nota. L'esordio di solito si verifica da 2 a 6 settimane dopo la somministrazione del farmaco che scatena la reazione. La sindrome DRESS si associa spesso agli anticonvulsivanti e ai sulfamidici, anche se sono stati implicati anche altri farmaci (allopurinolo, ciclosporina, azatioprina, sali d'oro e agenti antivirali). Anche dopo la somministrazione del farmaco scatenante, la sintomatologia persiste per diverse settimane. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome ECO

Vedere: Sindrome endocrino-cerebro-osteodisplastica

Sindrome ECP

Vedere: Ectrodattilia - palatoschisi

Sindrome EEC

ORPHA1896

MIM: 129900

La sindrome EEC (ectrodattilia - displasia ectodermica - labiopalatoschisi) è una malformazione caratterizzata dall'associazione tra una ectrodattilia delle mani e dei piedi (con la tipica forma "a chela di granchio" dovuta alla mancanza di alcuni raggi centrali delle mani), una displasia ectodermica con varie anomalie dei dotti lacrimali, dei denti, dei capelli e delle sopracciglia, che appaiono sottili e radi, unghie anomali e cute secca e una schisi labiopalatina. Possono presentarsi anche malformazioni ureterorenali e sordità di trasmissione. La trasmissione è autosomica dominante con penetranza incompleta ed espressività variabile, talvolta anche all'interno della stessa famiglia. Diversi sono i geni responsabili fra cui uno (TP63) è stato caratterizzato di recente. Gli altri geni sono stati localizzati, ma non ancora identificati. *Autore: Prof. D. Lacombe (settembre 2002)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome EEC (gene TP63)**

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. *CECCHERINI Isabella, Pr. RAVAZZOLO Roberto*

Diagnosi molecolare della sindrome EEC

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO
Pr. *FERRERO Giovanni Battista, Pr. RAMENGLI Ugo*

Diagnosi molecolare della sindrome EEC (gene TP63)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. *CALCAGNO Giuseppe, Dr. MISSERO Caterina, Pr. SALVATORE Francesco*

Diagnosi molecolare della sindrome EEC (gene TP63)

Laboratorio Genoma, ROMA
Dr. *FIORENTINO Francesco*

Diagnosi molecolare della sindrome EEC (gene TP63)

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)
Dr. *GENTILE Mattia*

Associazioni

Associazione Italiana Sindrome EEC

Sindrome EEC senza labiopalatoschisi

Vedere: Ectrodattilia - displasia ectodermica senza labiopalatoschisi

Sindrome EEM

ORPHA1897

MIM: 225280

La sindrome EEM è caratterizzata dall'associazione tra displasia ectodermica, ectrodattilia e distrofia della macula. È stata descritta in pazienti provenienti da 7 famiglie. Sono state descritte anche ipotricosi, anomalie dei denti e assenza delle sopracciglia. Si trasmette, apparentemente, come carattere autosomico recessivo e può essere causata da mutazioni nel gene della caderina 3 (CH3, 16q22.1). Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome emangioma-trombocitopenia

Vedere: Sindrome di Kasabach-Merritt

Sindrome emolitico uremica atipica

ORPHA2134

MIM: 235400

Associazioni

Progetto ALICE - Associazione per la Lotta alla Sindrome Emolitico Uremica - ONLUS

Sindrome emolitico uremica senza diarrea (D-HUS)

Vedere: Sindrome emolitico-uremica atipica

Sindrome emolitico uremica tipica

ORPHA90038

MIM: 235400

Associazioni

Progetto ALICE - Associazione per la Lotta alla Sindrome Emolitico Uremica - ONLUS

Sindrome endocrino-**cerebro-osteodisplastica**

ORPHA199332

MIM: 612651

La sindrome endocrino-cerebro-osteodisplastica (ECO) è caratterizzata da una serie di anomalie del sistema endocrino, cerebrale e scheletrico con mortalità in epoca neonatale. Sono stati descritti 6 pazienti nati da genitori consanguinei. Le anomalie endocrinologiche comprendono ipoplasia dei surreni e dell'ipofisi. Le anomalie scheletriche comprendono la micromelia, la sindattilia, la brachidattilia e la deviazione ulnare delle mani. Sono anche presenti dismorfismi facciali come l'ipoplasia della parte media del viso, la micrognazia e la sella nasale piatta e allargata. La malattia è causata dalle mutazioni nel gene ICK, che codifica per una chinasi delle cellule intestinali. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome ereditaria dei capelli lanosi

Vedere: Capelli lanosi

Sindrome esonfalo - macroglossia - gigantismo

Vedere: Sindrome di Beckwith-Wiedemann

Sindrome eterotassica

Vedere: Eterotassia

Sindrome F

Vedere: Displasia acro-toraco-vertebrale

Sindrome facio-cardio-melica

ORPHA1972

MIM: 227270

Questa sindrome è stata osservata una sola volta in 3 maschi, che appartenevano a una fratria di 13 soggetti, nati da cugini di secondo grado, che presentavano un quadro clinico definito displasia facio-cardio-melica letale. I tre pazienti avevano basso peso alla nascita, microretrognazia, microstomia e microglossia, ipoplasia del radio e dell'ulna, con deviazione radiale delle mani, linea delle quattro dita sul palmo, ipoplasia del I e del V dito, della fibula e della tibia, con piedi torti e ampio spazio tra il I e il II dito dei piedi, cardiopatia congenita grave del cuore sinistro, che verosimilmente ha causato la morte dei tre pazienti nella prima settimana di vita. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (marzo 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome facio-cutaneo-scheletrica

Vedere: Sindrome di Costello

Sindrome facio-digito-genitale

Vedere: Sindrome di Aarskog-Scott

Sindrome facio-digito-genitale, legata all'X

Vedere: Sindrome di Aarskog-Scott

Sindrome familiare da instabilità articolare

Vedere: Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 11

Sindrome familiare dei capelli lanosi

Vedere: Capelli lanosi

Sindrome familiare del QT corto

ORPHA51083

MIM: 609620

La sindrome familiare del QT corto è una cardiopatia che associa un intervallo QT corto (QT e QTc 300 ms) all'elettrocardiogramma (ECG) e un elevato rischio di sincope o morte improvvisa da aritmia ventricolare maligna. Questa sindrome, estremamente rara, colpisce soprattutto i giovani adulti o i neonati. Lo spettro clinico è molto eterogeneo, con soggetti portatori asintomatici e soggetti con sincope o che vanno incontro a morte improvvisa. Si associa spesso alla fibrillazione atriale. Sono state identificate nei pazienti mutazioni nei geni *KCNQ1*, *KCNH2* e *KCNJ2*, che codificano per canali ionici cardiaci del potassio. La trasmissione è autosomica dominante. Gli studi di espressione hanno rilevato un guadagno di funzione e un accorciamento della durata del potenziale di azione, che spiegano l'intervallo QT corto. Gli studi elettrofisiologici mostrano un accorciamento dei periodi refrattari ventricolari e atriali e una fibrillazione atriale nella maggior parte dei pazienti. Al momento l'unico trattamento efficace per la prevenzione della morte improvvisa è il defibrillatore impiantabile automatico. *Autori: Dott. J.M. Lupoglazoff e Dott. I. Denjoy (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome del QT corto

(geni *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*)

IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, PAVIA

Dr. BLOISE Raffaella, Dr. NAPOLITANO Carlo, Pr. PRIORI Silvia G.

Sindrome FCS

Vedere: Sindrome di Costello

Sindrome febbre periodica - stomatite aftosa - faringite - adenopatia (PFAPA)

Vedere: Sindrome di Marshall con febbre periodica

Sindrome feocromocitoma - paraganglioma ereditaria

ORPHA29072

MIM: 115310

I tumori che producono catecolamine possono svilupparsi nella midollare delle ghiandole surrenali (feocromocitomi) o nelle cellule cromaffini, al di fuori del surrene (paragangliomi secretanti). La loro prevalenza è circa 0,1% nei pazienti con ipertensione e 4% nei pazienti che presentano un tumore dei surreni diagnosticato in maniera casuale. L'aumento della produzione di catecolamine produce sintomi (in particolare cefalee, palpitazioni e sudorazione eccessiva) e segni clinici (in particolare ipertensione, perdita di peso e diabete), che riflettono gli effetti dell'epinefrina e della norepinefrina sui recettori alfa- e beta-adrenergici. I tumori che producono catecolamine simulano quadri clinici parossistici con ipertensione e/o disturbi del ritmo cardiaco, compresi gli attacchi di panico, nei quali l'attivazione del sistema simpatico legata all'ansia riproduce gli stessi se-

gni e sintomi. Questi tumori possono essere sporadici oppure fanno parte di una delle seguenti malattie genetiche: feocromocitoma-paraganglioma familiare, neoplasia endocrina multipla tipo 2, neurofibromatosi tipo 1 e malattia di Von Hippel-Lindau (si vedano questi termini). I casi familiari vengono diagnosticati più precocemente e sono più spesso bilaterali e recidivanti, rispetto ai casi sporadici. L'esame più specifico ed efficace per il tumore è la rilevazione delle metanefrine plasmatiche e urinarie. Il tumore può essere localizzato con la TAC, la risonanza magnetica e la scintigrafia con metaiodobenzilguanidina. Il trattamento si basa sulla rimozione del tumore, di solito mediante chirurgia laparoscopica. Circa il 10% dei tumori è maligno già all'esordio oppure diventa maligno durante il follow-up, quando la malignità viene definita in base alla presenza di linfonodi, metastasi viscerali o ossee. La ricorrenza e la malignità sono molto più comuni nei tumori di grosse dimensioni o in quelli localizzati al di fuori dei surreni. I pazienti, in particolare quelli con tumori familiari o extrasurrenali, devono essere seguiti per tutta la vita. *Autori: Prof. P.F. Plouin e Dott. A.P. Gimenez-Roqueplo (dicembre 2006)*. Tratto da *Phaeochromocytomas and secreting paragangliomas*. Orphanet J Rare Dis. 2006; 1:49.

Laboratori

Diagnosi molecolare del feocromocitoma - paraganglioma familiare (geni *SDHD*, *SDHB*, *SDHC*, *RET* e *VHL*)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. PAPI Laura

Diagnosi molecolare del feocromocitoma-paraganglioma familiare

Istituto Oncologico Veneto IRCCS, PADOVA

Pr. OPOCHER Giuseppe, Dr. SCHIAVI Francesca

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome fetale da diidantoina

Vedere: Sindrome fetale da idantoina

Sindrome fetale da idantoina

ORPHA1912

MIM: 132810

La sindrome fetale da idantoina è una fetopatia che insorge con alta probabilità quando una donna assume fenitoina (difenilidantoina) in gravidanza per le crisi epilettiche. La fenitoina è un anticonvulsivante commercializzato in Francia da oltre 40 anni. Circa il 2% delle donne gravide soffre di epilessia e la fenitoina è prescritta nel 5-20% di queste pazienti, con frequenze variabili nei diversi Paesi. L'esposizione in utero a questo farmaco può causare nel neonato una sindrome dismorfica caratteristica con attaccatura dei capelli a basso impianto, collo corto con pterigio, orecchie malformate, naso piccolo, ponte nasale infossato, epicanto, ipertelorismo, macrosomia, falangi distali delle mani e dei piedi ipoplasiche e pollice digitalizzato. Questi dismorfismi sono spesso associati a ritardo della crescita e dello sviluppo psicomotorio. Il rischio di deficit neurologico è stato stimato, in circa 1-11% dei casi, due o tre volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale. Analogamente ad altri antiepilettici, il rischio di schisi orale e malformazioni cardiache è 5 volte superiore tra i neonati esposti all'idantoina, anche se non è stato ancora chiarito il rispettivo ruolo dell'epilessia e dei farmaci antiepilettici nell'eziologia di queste malformazioni. I casi noti rivelano un aumento del rischio di insorgenza di tumori benigni o maligni, come il neuroblastoma o altri tumori infantili (ependimoma, tumori ectodermici, tumore di Wilms). Il meccanismo alla base delle anomalie si correla con le caratteristiche genetiche materne, come ad esempio la capacità materna di eliminare i metaboliti intermedi della fenitoina. Questa osservazione sottolinea il ruolo dell'interazione gene-ambiente nell'eziologia dei difetti congeniti. Alle donne che assumono fenitoina e che programmano una

gravidanza dovrebbero essere prescritti supplementi di acido folico (5 mg/die), da iniziare ad assumere prima del concepimento come misura preventiva contro le malformazioni. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome FFU

ORPHA2019

MIM: 228200

La sindrome FFU, o complesso femore-fibula-ulna (FFU), è una rara malformazione degli arti, caratterizzata dalla combinazione tra difetti congeniti del femore, della fibula e/o dell'ulna, a espressione variabile, ai quali si possono associare difetti delle dita sul lato ulnare e/o fibulare. Alcuni autori sostengono che il complesso FFU e il deficit focale prossimale del femore (PFFD) costituiscono la stessa patologia, mentre altri le considerano due entità nosologicamente distinte. Alcune anomalie degli arti superiori, estremamente variabili e spesso rare, come l'amelia, l'ipolasia dell'omero e la sinostosi omeroradiale, sono particolarmente frequenti in questo complesso. Il complesso FFU è stato classificato in quattro gruppi, a seconda del numero di ossa coinvolte: uno, due, tre, quattro arti malformati. Uno studio effettuato su 500 casi, ha documentato all'incirca una percentuale analoga delle malformazioni più comuni nei diversi gruppi analizzati, avvalorando l'ipotesi che, anche se un solo arto è malformato, il paziente può essere inquadrato nel complesso FFU. In genere, il coinvolgimento degli arti è asimmetrico e interessa più spesso gli arti superiori, il lato destro e il sesso maschile. La prevalenza del complesso FFU è compresa tra 0,11/10.000-20-10.000 nati. L'eziologia non è nota. I casi sono sporadici e la ricorrenza all'interno di una fratria è estremamente rara. Il complesso FFU è stato descritto in un solo gemello in una coppia monozigote o in un solo gemello il cui cogemello presentava ectrosindattilia a una mano. Non è stata osservata alcuna correlazione con l'età materna o paterna. Non sono stati osservati casi di consanguineità fra i genitori. Alcuni autori ritengono che il complesso FFU sia causato da una mutazione somatica, ma questa ipotesi non è stata ancora dimostrata. Il complesso FFU deve essere differenziato dalla sindrome ipoplasia femorale - facies inusuale (FH-UFS), caratterizzata da ipoplasia bilaterale e simmetrica del femore, associato a dismorfismi facciali. Questa patologia può essere considerata un'entità a sé stante ed è stata anche correlata al diabete materno o a una malattia virale contratta durante la gravidanza. È stata descritta la diagnosi prenatale ecografica del complesso FFU, a partire dalla 20^a settimana di amenorrea. Il trattamento ortopedico varia in rapporto al tipo di difetto. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2005)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome FG

ORPHA323

MIM: 300321

La sindrome FG (FGS) è una sindrome da anomalie congenite multiple (MCA) e da ritardo dello sviluppo, con un profilo psicologico caratteristico. La malattia è comune; la prevalenza è stimata a un minimo di 1 ogni 500. Sono colpiti i maschi, le femmine e le femmine portatrici: in alcuni casi le femmine sono colpite più gravemente rispetto ai maschi. I pazienti presentano un ampio spettro di segni che si sovrappongono in modo significativo con quelli della sindrome GBBB (Opitz; si veda questo termine). I segni tipici comprendono la statura relativamente bassa in rapporto alla circonferenza cranica, l'ipotonìa congenita con ritardo motorio e di sviluppo del linguaggio. Occasionalmente sono presenti palatoschisi, schisi laringea, strabismo, ernia, ipospadia, idrocele, apnea durante il sonno, interessamento gastroesofageo, sordità neurosensoriale, otite ricorrente, reflusso, costipazione, ritardo dello

sviluppo dell'integrazione sensoriale, difficoltà nella concentrazione e forte attrazione per oggetti e giocattoli meccanici. I difetti più evidenti sono l'agenesia del corpo calloso, la malformazione di Chiari I, le cardiopatie congenite, l'atresia intestinale e i difetti degli arti. La FGS è una malattia recessiva in modo incompleto legata all'X. Le mutazioni del gene MED12 (Xq13) causano la FGS1 o sindrome di Opitz-Kaveggia, che ha un fenotipo caratteristico. Sono state identificate mutazioni nei geni FLNA (Xq28.2; FGS2) (che provocano un'eterotopia nodulare periventricolare visibile all'IRM), CASK (Xp11.4; FGS4), UPF3B (Xq25-26; FGS6) e BRWD3 (Xq21.1; FGS7). Sono stati mappati altri due loci sul cromosoma X: Xp22.22 (FGS3) e Xq22.3 (FGS5). Un gene candidato per la FGS3 è MID1. La diagnosi si basa sulla storia familiare, sugli eventi pre- e postnatali, sullo sviluppo della crescita, sul fenotipo psicologico, sui rilievi fisici e radiologici e sui test genetici. Le diagnosi differenziali si pongono con casi lievi di sindrome GBBB, sindrome di Atkin-Flaitz, sindrome dell'X fragile, sindrome di Keipert, sindrome naso-digito-acustica, sindrome di Say-Meyer, sindrome di Donnai-Barrow, sindrome di Sotos, malattia di Pelizaeus-Merzbacher, sindrome C, sindrome di Dubowitz e sindrome di Renpenning (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale può essere sospettata mediante l'ultrasonografia (o RMN) che rivela una macrocefalia, con ventricoli dilatati, disgenesia del corpo calloso, palatoschisi e/o ipospadia. È possibile l'analisi molecolare di MED12, FLNA, BRWD3 e UPF3B sui villi coriali. La consulenza genetica potrebbe essere resa difficile da una deviazione dai normali rapporti mendeliani (distorsione della segregazione; TRD) nella FGS. In tal caso, la TRD causa un rischio superiore al teorico 50% per una madre portatrice di avere figli affetti e figlie affette/portatrici. La presa in carico è sintomatica. La chirurgia può essere indicata per la palatoschisi, la schisi laringea, il reflusso, l'alimentazione parenterale, l'ernia, lo strabismo, l'ipospadia, l'idrocele, la malformazione Chiari I e la correzione delle alterazioni del midollo spinale. L'apnea ostruttiva durante il sonno può richiedere l'uso della CPAP (constant positive airway pressure). Possono rendersi necessari gli impianti cocleari in caso di sordità neurosensoriale profonda. Le oti ricorrenti possono essere trattate con tubi di drenaggio per bilanciare la pressione. Se l'età ossea è ritardata ed è presente un grave ritardo della crescita associato a disgenesia ipofisaria, è indicata la terapia con l'ormone della crescita. Tutti i bambini affetti da FGS hanno bisogno di un piano formativo personalizzato. In tutti i casi si consiglia un supporto psicologico. Il ritardo mentale e l'autismo gravi sono rari e, in molti casi, la prognosi può essere cautamente ottimista. Un miglioramento lento e graduale nel tempo è la regola, non l'eccezione. *Autore: Prof. J.M. Opitz (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome Floating-Harbor

ORPHA2044

MIM: 136140

La sindrome Floating-Harbor è caratterizzata da dismorfismi facciali, bassa statura con ritardo dell'età ossea e ritardo del linguaggio. Sono stati descritti meno di 50 casi. Le caratteristiche facciali comprendono il viso triangolare, il naso grosso a patata, con radice del naso larga, columella larga, occhi infossati e ciglia lunghe, bocca larga con labbra sottili e filtro corto e liscio. I difetti del linguaggio consistono in anomalie del linguaggio espressivo e si associano spesso a una peculiare voce ipernasale. La statura si colloca di solito attorno al 3° percentile ed è inferiore alla media di 4-6 DS. In alcuni casi è stata osservata una statura meno marcatamente bassa. È sempre presente un ritardo dell'età ossea. Altri segni variabili comprendono la celiachia, il deficit cognitivo, le anomalie dei denti (malocclusione, denti superiori soprannumerari), il collo corto e la clinodattilia del V dito. In alcuni casi sono state osservate anomalie cardiache e genitourinarie. L'eziologia

non è nota. La maggior parte dei casi è sporadica, ma sono stati descritti anche alcuni casi familiari, con una prevalente trasmissione autosomica dominante. La diagnosi si basa sul fenotipo clinico, in particolare sull'individuazione dei dismorfismi facciali caratteristici. La diagnosi differenziale si pone con altre sindromi dismorfiche, in particolare la sindrome di Rubinstein-Taybi e la monosomia 22q11 (si vedano questi termini). La presa in carico è esclusivamente sintomatica. I pazienti devono seguire programmi educativi e di sviluppo adeguati e ricevere cure ortodontiche regolari. La terapia con l'ormone della crescita è utile in alcuni pazienti. I dismorfismi facciali sono più marcati durante l'infanzia. Infatti, un follow-up a lungo termine di molti pazienti ha dimostrato che i dismorfismi facciali diventano meno evidenti nell'età adulta. Il ritardo dell'età scheletrica può diventare meno importante con l'età. Nonostante la presenza di una bassa statura e di un deficit cognitivo, generalmente i pazienti godono di buona salute e la loro qualità di vita è soddisfacente. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome FOSMN

Vedere: Neuropatia sensitivo-motoria a esordio facciale

Sindrome FPS/AML

Vedere: Sindrome piastrinica familiare

Sindrome FRA-X

Vedere: Sindrome dell'X fragile

Sindrome FRAXA

Vedere: Sindrome dell'X fragile

Sindrome FRAXE

ORPHA100973

MIM: 309548

La sindrome FRAXE è una forma di ritardo mentale non sindromico legato all'X (NS-XLMR), caratterizzata da lieve ritardo mentale. La FRAXE è la forma più comune di NS-XLMR con una prevalenza nella popolazione generale di circa 1/100.000-150.000. La FRAXE si manifesta nei soggetti con più di 200 ripetizioni CGG nel 5' UTR del gene AFF2 (Xq28). *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome FRAXE

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome FRAXE

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare della sindrome FRAXE

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della sindrome FRAXE

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE

Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi molecolare della sindrome FRAXE

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome FRAXE

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della sindrome FRAXE (gene FMR2)

Istituto Auxologico Italiano, CUSANO MILANINO (MI)

Pr. LARIZZA Lidia, Dr. RUSSO Silvia

Diagnosi molecolare della sindrome FRAXE

IRCCS Ospedale San Raffaele, MILANO

Dr. CARRERA Paola, Pr. FERRARI Maurizio

Diagnosi molecolare della sindrome FRAXE (gene FMR2)

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare della sindrome FRAXE

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. BOSCO Paolo

Diagnosi molecolare della sindrome FRAXE (gene FMR2)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Sindrome FRAXF

ORPHA100974

MIM: 300031

La sindrome FRAXF è stata identificata per la prima volta in una famiglia caratterizzata da ritardo dello sviluppo, che presentava un'espansione delle ripetizioni CGG nel sito fragile FRAXF folato-sensibile. Dopo la prima descrizione, la FRAXF è stata associata a diversi segni clinici, anche se non è stato stabilito un fenotipo preciso. La prevalenza non è nota. Il sito fragile FRAXF è localizzato su Xq28 all'interno del 5' UTR del gene TMEM185A. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome FXTAS

Vedere: Sindrome dell'X fragile con tremore e atassia

Sindrome G

Vedere: Sindrome di Opitz G/BBB

Sindrome GAPO

ORPHA2067

MIM: 230740

La sindrome GAPO è una malattia genetica molto rara, essendo stati riportati nel mondo solo 24 casi. GAPO è un acronimo creato da Tipton e Gorlin che fa riferimento ai segni osservati in questa sindrome: ritardo di crescita con età ossea ritardata, alopecia (acquisita dopo la nascita), pseudoanodonzia (mancata eruzione dei denti da latte e permanenti) e atrofia ottica (incostante). I pazienti mostrano una facies caratteristica, con fronte alta e protrudente, ipertelorismo, palpebre gonfie, ipoplasia della parte mediana della faccia, sella nasale schiacciata, narici ampie anteverse, micrognazia, labbro inferiore anteverso, orecchie a bassa attaccatura. In diversi pazienti sono stati segnalati altri segni, come la cute ridondante e iperelastica, che conferisce al viso un aspetto vecchieggiante con plicatura inusuale; l'ernia ombelicale; le articolazioni iperestensibili; le lesioni cutanee (emangiomi, aree di depigmentazione, tumori cutanei peduncolati); i segni oculari (in particolare, il glaucoma); l'atresia delle coane; la sordità; l'epatomegalia. Non è stato osservato ritardo mentale. Sono stati identificati altri segni, anche se rari, come le alterazioni gonadiche (ipogonadismo, oligospermia, menarca ritardata, amenorrea secondaria), le disfunzioni della valvola mitrale, le malattie renali (nefrocalcinosi, insufficienza renale cronica, calcoli urinari). Sono state anche osservate fontanella anteriore ampia e ipertensione intracranica nell'infanzia. Cinque pazienti presentavano vene tortuose e dilatate sul cuoio capelluto, che possono associarsi a masse flaccide e pulsatili, con un rumore percepibile nell'area mastoidea. L'angiografia cerebrale e l'angiografia con risonanza magnetica hanno evidenziato la prominenza delle vene corticali, l'occlusione o

l'agenesia del seno trasversale, del seno sigmoideo sinistro e l'agenesia della vena giugulare sinistra e l'allargamento delle vene emissarie sottostanti le masse palpabili del cuoio capelluto. In alcuni casi le indagini endocrinologiche non hanno dimostrato nessuna anomalia. Le indagini hanno riguardato il dosaggio dell'ormone della crescita dopo stimolazione con insulina-arginina, il test di multistimolazione (ormone di rilascio della tireotropina e delle gonadotropine, synacthen, arginina), la stimolazione con metapirone e i livelli degli ormoni tiroidei. Non è stata identificata nessuna anomalia cromosomica. La biopsia del cuoio capelluto ha mostrato la presenza di pochi follicoli piliferi atrofici circondati da fibre di collagene, con depositi ialini amorfi omogenei positivi all'acido periodico di Schiff. La biopsia cutanea sulle braccia ha evidenziato lo stesso materiale amorfo nel derma papillare, mentre le fibre elastiche, analizzate con la colorazione alla risorcina-fucsina, non erano presenti nel derma reticolare. La biopsia della cute ascellare ha mostrato follicoli capillari radi e ghiandole apocrine normali con lo stesso materiale amorfo. La sindrome GAPO è considerata una malattia autosomica recessiva; è stata identificata consanguineità nei genitori in almeno 13 casi. Le aspettative di vita dei pazienti sembrano ridotte: 3 dei 5 pazienti adulti sono morti nella terza e nella quarta decade di vita. Le indagini microscopiche, in un caso di autopsia, hanno rivelato fibrosi interstiziale diffusa e cambiamenti aterosclerotici nelle arterie. In un altro caso si è evidenziato un aumento della sostanza ialina amorfa, nel derma di tutti gli organi e nei tessuti interstiziali. In base a queste osservazioni, alcuni autori sostengono che il difetto di base consista in un deficit dell'enzima responsabile della degradazione del materiale extracellulare. Saranno necessari studi ulteriori per chiarire la patogenesi di questa rara sindrome. *Autore: Dott. S. Goucha (settembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome GEMSS

Vedere: Glaucoma - ectopia - sferofachia - rigidità articolare - bassa statura

Sindrome genitorotulea

ORPHA85201

MIM: 606170

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra agenesia delle rotule, anomalie genitali, dismorfismi (lineamenti grossolani del viso, naso grande, microcefalia), anomalie renali (reni multicistici o idronefrosi) e deficit cognitivo. È stata descritta in 7 bambini (6 maschi e una femmina) in 5 famiglie non consanguinee. I segni scheletrici costanti sono le deformità in flessione delle ginocchia e delle anche, i piedi torti e l'agenesia delle rotule. I maschi presentano ipoplasia scrotale e criptorchidismo. Questa malattia è trasmessa come carattere autosomico recessivo. Si raccomanda l'ecografia prenatale per individuare la microcefalia e le anomalie renali. La prognosi non è buona. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome glaucoma - apnea

ORPHA2085

MIM: 137763

Questa sindrome è caratterizzata da apnea durante il sonno e glaucoma. È stata descritta in 5 persone della stessa famiglia (una donna e i suoi 4 figli). *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome GRACILE

ORPHA53693

MIM: 603358

La sindrome GRACILE è caratterizzata da ritardo della crescita fetale (growth retardation), aminoaciduria (aminoaciduria), colestasi (cholestasis), accumulo di ferro (iron overload), acidosi lattica (lactacidosis) e morte precoce (early death). Colpisce, in particolare, la popolazione finlandese nella quale l'incidenza della malattia è circa 1/47.000. Si trasmette con modalità autosomica recessiva. È stato identificato il gene responsabile, BCS1L, sul cromosoma 2q33-37, che codifica per una proteina della membrana interna dei mitocondri. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitochondriali

Sindrome HAIR-AN

ORPHA34412

La sindrome HAIR-AN è un sottotipo di sindrome dell'ovaio policistico (PCOS; si veda questo termine), caratterizzata da iperandrogenismo, resistenza all'insulina e acanthosis nigricans. È una delle cause più comuni di alterazione del ciclo mestruale, sintomi iperandrogenici e resistenza all'insulina tra le donne giovani. Non è una malattia rara. L'incidenza annua nel mondo è stimata in circa 5% delle adolescenti. Circa il 5-10% delle femmine con iperandrogenismo, e più del 40% delle adolescenti con cicli irregolari, potrebbero essere affette dalla sindrome HAIR-AN. I sintomi compaiono dall'adolescenza, ma la diagnosi viene spesso ritardata all'età adulta. L'iperandrogenismo si manifesta con acne, irsutismo lentamente progressivo (indice di Ferriman e Gallwey uguale o superiore a 8), e, a volte, virilizzazione con caduta dei capelli nelle regioni temporali, voce bassa e clitoridomegalia. Molte pazienti presentano alterazioni mestruali, ridotta/assente ovulazione e ovaio policistico. La resistenza all'insulina può portare all'obesità, alla presenza di papule (acrocordoni), e ad acanthosis nigricans. L'acanthosis nigricans è caratterizzata da cute iperpigmentata, vellutata e verrucosa, per lo più sulla parte posteriore del collo, alle ascelle e a livello delle altre pieghe cutanee. La sindrome HAIR-AN può causare stress psicologico acuto con morbilità, depressione (24% dei casi) e problemi di autostima. Le pazienti hanno un significativo aumento del rischio di diabete mellito tipo 2 e infertilità da resistenza all'insulina, obesità e alterazioni del ciclo mestruale. L'eziologia non è ancora nota, ma la sindrome potrebbe associarsi a mutazioni del dominio tirosinichinasi del gene del recettore dell'insulina (INSR). La diagnosi si basa sulla presenza della triade iperandrogenismo, resistenza all'insulina e acanthosis nigricans. Tuttavia, le donne con resistenza all'insulina possono anche non presentare acanthosis nigricans. I livelli di insulina a digiuno, il rapporto glucosio/insulina a digiuno, il test da carico di glucosio e il clamp euglicemico iperinsulinemico possono essere utili per confermare la diagnosi, anche se al momento non esiste su questo punto un consenso definitivo. La diagnosi differenziale si pone con l'iperplasia surrenale congenita a esordio tardivo (si veda questo termine), la sindrome di Cushing (si veda questo termine) e i tumori secernenti ormoni ovarici e surrenalici. La presa in carico è multispecialistica e comprende la perdita di peso, la contraccezione orale e i farmaci antiandrogeni (spironolattone,

agonisti del GnRH e flutamida, usati in associazione alla con-traccezione). I trattamenti per la resistenza all'insulina, come la metformina, sono controversi, anche se vengono spesso utilizzati. La presa in carico dovrebbe comprendere anche la valutazione delle possibili alterazioni psicologiche. La diagnosi precoce e il trattamento della sindrome HAIR-AN possono migliorare la qualità di vita delle pazienti. La mancata diagnosi e il mancato trattamento della resistenza insulinica comportano sequele a lungo termine, come le coronaropatie, l'iperlipidemia e il diabete tipo 2. Nelle adolescenti, la depressione e il potenziale comportamento suicida dovrebbero essere trattati in maniera sistematica. *Autore: Dott. H. Omar (novembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome HAM

Vedere: Poliendocrinopatia autoimmune, tipo 1

Sindrome HARD

Vedere: Sindrome di Walker-Warburg

Sindrome HARP

ORPHA157855

MIM: 607236

Vedere: Neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro

Sindrome HEC

ORPHA2119

MIM: 600559

La sindrome HEC è caratterizzata da idrocefalo comunicante, fibroelastosi endocardica (EFE) e cataratta congenita. Sono stati descritti 2 bambini affetti, entrambi deceduti pochi mesi dopo la nascita (il primo per infezione delle vie respiratorie e il secondo per complicazioni cardiache). L'eziologia non è nota, ma è stata proposta un'origine virale o genetica. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome HI

Vedere: Ipomelanosi di Ito

Sindrome ICCA

ORPHA31709

MIM: 602066

La sindrome con convulsioni infantili e coreoatetosi (ICCA) è una malattia autosomica dominante, caratterizzata clinicamente dall'associazione tra crisi epilettiche e movimenti involontari coreoatetosi parossistici. Crisi epilettiche afebrili, parziali semplici, parziali complesse o in apparenza generalizzate, esordiscono tra i 3 e i 12 mesi. Gli individui affetti presentano anche frequenti e ricorrenti episodi di movimenti distonici e coreoatetosi spontanei o indotti da vari stimoli, specialmente durante le attività fisiche. La sindrome può essere variamente espressa all'interno di una famiglia. ICCA è una malattia rara, ma la frequenza precisa non è conosciuta. Studi di linkage su famiglie, anche con background etnico diverso, hanno individuato un locus sulla regione pericentrica del cromosoma 16 (16p12-q12). Una famiglia con discinesia parossistica indotta da movimento (chinesigenica), ma senza convulsioni infantili, mappa anche sul cromosoma 16p. Una singola famiglia con epilessia rolandica, discinesie indotte dall'esercizio fisico e crampo dello scrivano, a trasmissione autosomica recessiva, è stata inoltre mappata sulla stessa regione del cromosoma 16. Il fenotipo variabile potrebbe essere dovuto a variazioni alleliche. Un'eterogeneità genetica è

comunque plausibile, in quanto alcune famiglie con fenotipo simile non sono concatenate al locus 16p. Inoltre, una larga famiglia indiana è stata mappata sul cromosoma 16, ma in una regione diversa dal locus 16p12-q12. Questo suggerisce che ci potrebbe essere un cluster di geni sul cromosoma 16 responsabile di queste malattie parossistiche. Il gene(i) che causa ICCA non è tuttavia ancora stato scoperto. Geni codificanti per canali ionici sono potenzialmente candidati molto interessanti che potrebbero essere responsabili sia delle crisi epilettiche che dei disturbi del movimento. ICCA ha una buona prognosi con remissione spontanea dei sintomi clinici prima dell'età adulta. I farmaci antiepilettici sono abitualmente efficaci nel controllare le crisi e i movimenti involontari. *Autore: Dott. C. Marini e Prof. R. Guerrini (giugno 2004)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome ICE

ORPHA2267

MIM: 146720

Questa sindrome è caratterizzata da ittiosi, guance prominenti e ipoplasia della porzione laterale delle sopracciglia. È stata descritta in diversi soggetti appartenenti a 4 generazioni della stessa famiglia. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Sindrome ICF

ORPHA2268

MIM: 242860

La sindrome da instabilità centromerica, immunodeficienza e dismorfismi (ICF) è una malattia rara autosomica recessiva, descritta in circa 50 pazienti, caratterizzata da immunodeficienza (anche se sono presenti le cellule B) e da riarrangiamenti caratteristici in prossimità dei centromeri (eterocromatina pericentromerica) dei cromosomi 1, 16 e, occasionalmente, 9. Altri sintomi variabili di questa sindrome, probabilmente sottodiagnosticata, comprendono lievi dismorfismi, difetto di crescita e ritardo psicomotorio. I livelli sierici di IgG, IgM, IgE e/o IgA sono ridotti, anche se varia il tipo di immunoglobulina deficitaria. Le infezioni ricorrenti costituiscono il sintomo di esordio, di solito nella prima infanzia. La ICF coinvolge sempre un'ipometilazione limitata del DNA e di solito origina dalla mutazione in uno dei geni delle DNA metiltransferasi (DNMT3B). La maggior parte di questa ipometilazione del DNA avviene nelle regioni 1qh, 9h, e 16qh, che sono il sito di delezioni dell'intero braccio, rotture cromosomiche e cromatidiche, allungamento (decondensazione) e giunzioni cromosomiche multiradiali nei linfociti stimolati con mitogeni. Attraverso un meccanismo sconosciuto, il deficit di DNMT3B, che causa ICF, interferisce con la infogenesi (in uno stadio successivo alla determinazione di classe) o con l'attivazione dei linfociti. Dopo l'identificazione di DNMT3B come gene-malattia nella maggior parte dei pazienti con ICF, è diventata possibile la diagnosi prenatale. Tuttavia, in considerazione della variabilità delle mutazioni DNMT3B, è necessario effettuare preventivamente il sequenziamento di entrambi gli alleli del gene in un consanguineo di primo grado affetto. Il trattamento si basa sulle infusioni regolari di immunoglobuline, per via endovenosa. Recentemente è stato tentato il trapianto di midollo osseo. *Autori: Dott. M. Ehrlich, Dott. K. Jackson e Dott. C. Weemaes (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi citogenetica della sindrome ICF

P.S.I. "Elena d'Aosta", NAPOLI

Dr. ZATTERALE Adriana

Diagnosi citogenetica della sindrome ICF

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi citogenetica della sindrome ICF

Università degli Studi di Catania, CATANIA

Pr. MATTINA Teresa, Pr. PAVONE Lorenzo

Diagnosi citogenetica della sindrome ICF

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Sindrome IFAP

Vedere: Ittiosi follicolare - atrichia - fotofobia

Sindrome IMAGe

ORPHA85173

MIM: 300290

La sindrome IMAGe è caratterizzata dall'associazione tra il ritardo della crescita intrauterino, la displasia metafisaria (con arti corti), l'ipoplasia congenita del surrene e le anomalie genitali. È stata descritta in meno di 20 casi. I pazienti presentano anche tratti dismorfici (fronte prominente, setto nasale largo, orecchie basse). Nei maschi, le anomalie dei genitali comprendono il criptorchidismo bilaterale, l'ipospadia, il micropene e l'ipogonadismo ipogonadotropo. Questa sindrome è probabilmente trasmessa come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome infantile cronica articolare, cutanea e neurologica

Vedere: Sindrome CINCA

Sindrome IOMID

Vedere: Sindrome CINCA

Sindrome ipereosinofica idiopatica

ORPHA3260

MIM: 607685

Le sindromi ipereosinofiche (HES) sono un gruppo eterogeneo di malattie rare, caratterizzate da un aumento marcato e persistente dei granulociti eosinofili ($>1,5 \times 10^9/L$ per più di sei mesi consecutivi), che si associa a un documentato danno d'organo indotto dagli stessi eosinofili, quando siano state escluse altre cause di ipereosinofilia, come le patologie allergiche, le malattie parassitarie e i tumori maligni. La prevalenza non è nota. Le HES si manifestano molto spesso nei pazienti giovani o di mezza età, ma possono colpire qualsiasi fascia di età. È stata segnalata una prevalenza del sesso maschile (rapporto 4-9:1) in alcune serie storiche, ma è probabile che questo dato rifletta la distribuzione quasi esclusivamente maschile di una mutazione sporadica delle cellule staminali ematopoietiche identificata recentemente in una variante della malattia. Il danno agli organi bersaglio, mediato dagli eosinofili, è estremamente variabile; in oltre il 50% dei casi possono essere coinvolti la cute, il cuore, i polmoni e il sistema nervoso centrale e periferico. Altre complicazioni comuni sono l'epatosplenomegalia, la gastroenterite eosinofila e i disturbi della coagulazione. I recenti progressi nella comprensione della patogenesi della malattia hanno dimostrato che l'ipereosinofilia può essere causata dal coinvolgimento primitivo delle cellule mieloidi, in particolare dalla delezione interstiziale del cromosoma 4q12, che causa la fusione genica FIP1L1-PDGFR α (variante F/P+), oppure dall'aumento della produzione di interleuchina (IL-5)

dovuta all'espansione clonale della popolazione di cellule T (variante linfocitica), che è spesso caratterizzata dal fenotipo CD3-CD4+. La diagnosi delle HES si basa sul riscontro di un'ipereosinofilia marcata e persistente in grado di produrre un danno d'organo e dall'esclusione di altre cause di ipereosinofilia, come le malattie allergiche, le malattie parassitarie, i tumori maligni solidi ed ematici, la malattia di Churg-Strauss (si veda questo termine) e l'infezione da HTLV. Una volta che questi requisiti sono stati soddisfatti, è possibile eseguire ulteriori test, in modo da effettuare un'eventuale classificazione patogenetica, mediante approcci funzionali e citogenetici appropriati. La presa in carico terapeutica dipende dalla gravità della malattia e dall'eventuale riscontro delle varianti patogenetiche. Per i pazienti affetti dalla variante F/P+, la terapia di prima scelta è l'imatinib. Per gli altri pazienti, inizialmente la terapia prevede l'impiego di corticosteroidi; nei casi resistenti ai corticosteroidi o in quelli nei quali è preferibile non somministrarli, si possono usare agenti come l'idrossicarbamide, l'interferone alfa e l'imatinib. Recenti osservazioni suggeriscono che il mepolizumab, un anticorpo anti-IL-5, rappresenta un efficace agente risparmiatore di corticosteroidi nei pazienti F/P negativi. La prognosi è migliorata in modo significativo dopo le recenti scoperte sulla patogenesi delle HES e oggi dipende largamente dalla presenza di un'insufficienza cardiaca irreversibile o da un'eventuale trasformazione maligna delle cellule linfoidi o mieloidi. *Autori: Dott. F. Roufosse, Dott. M. Goldman e Dott. E. Cogan (settembre 2007)*. Tratto da Hypereosinophilic syndromes. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:37.

Laboratori**Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome ipereosinofica**

ULSS 6 "Vicenza", VICENZA

Dr. MONTALDI Anna

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome iper-IgD

Vedere: Iperimmunoglobulinemia D associata a febbre ricorrente

Sindrome iper-IgE, autosomica dominante

ORPHA2314

MIM: 147060

La sindrome iper-IgE autosomica dominante (AD-HIES) è un'immunodeficienza primitiva molto rara caratterizzata dalla triade: livelli elevati di IgE nel siero ($>2.000 IU/ml$), ascessi cutanei ricorrenti da stafilococco e polmonite ricorrente associata alla formazione di sacche polmonari (pneumatoceoli). L'incidenza annuale è stimata in circa un caso ogni 1.000.000; sono stati descritti circa 250 pazienti. L'AD-HIES esordisce caratteristicamente con rash cutanei nel neonato. Tuttavia, i segni clinici dell'AD-HIES interessano anche il sistema immunitario, il tessuto connettivo, lo scheletro, i denti, con gravità variabile. I segni più comuni dell'immunodeficienza e della disregolazione immunitaria nella AD-HIES sono l'eczema, gli ascessi cutanei ricorrenti, la polmonite con formazione di pneumatoceoli, la candidiasi mucocutanea, l'aumento dei livelli di IgE nel siero e l'eosinofilia. Sono stati descritti facies caratteristica (asimmetrica con fronte prominente, occhi infossati, sella nasale larga e punta del naso carnososa) e difetti della linea mediana. Le fratture patologiche ricorrenti dimostrano la natura multisistemica della AD-HIES, sono presenti in circa la metà dei pazienti e interessano soprattutto le ossa lunghe e le costole, piut-

tosto che la colonna vertebrale dorsale. In circa due terzi dei pazienti è presente scoliosi. I difetti della dentinogenesi sono costanti. Si ritiene che la riduzione nel riassorbimento delle radici dei denti da latte causi la ritenzione protratta dei denti primari, che impedisce la normale eruzione dei denti permanenti. La maggior parte dei casi è sporadico. Il fenotipo della AD-HIES è stato descritto anche in alcune famiglie nelle quali la malattia si trasmette con modalità autosomica dominante. Nel 70% dei pazienti, il fenotipo della AD-HIES si associa alle mutazioni eterozigoti del gene che traduce il segnale attivatore 3 della trascrizione (STAT3; 17q21). STAT3 ha un ruolo chiave nella trasduzione del segnale di un'ampia gamma di citochine ed è cruciale per la regolazione mediata da IL-6 delle cellule Th17, necessarie per il controllo delle infezioni micotiche e batteriche extracellulari. Non è nota l'eziologia nel 30% dei pazienti. È stata anche descritta una sindrome iper-IgE autosomica recessiva, che è diversa dal punto di vista clinico (AR-HIES; si veda questo termine). Nel 1999 l'Istituto Nazionale della Salute francese (NIH) ha redatto una scheda per la valutazione clinica della malattia. Questo sistema di valutazione viene usato per determinare le caratteristiche dei pazienti affetti da AD-HIES e rappresenta l'approccio diagnostico più frequentemente utilizzato. Da quando è noto che le mutazioni di STAT3 causano la malattia nel 70% dei pazienti, è diventata prassi il sequenziamento di questo gene. La diagnosi differenziale si pone con la fibrosi cistica, la granulomatosi cronica (si vedano questi termini), la dermatite atopica grave e l'infezione da HIV. Il trattamento di prima scelta è quello profilattico, antistafilococcico e antibiotico e prevede interventi di decontaminazione cutanea. Sebbene la HIES si associ a una significativa morbilità e mortalità, il progresso della terapia medica, l'attento monitoraggio e il rispetto da parte del paziente delle cure migliorano la loro prognosi e le attese di vita possono superare i 50 anni. *Autori: Dott. C. Woellner e Prof. B. Grimbacher (gennaio 2009)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Sindrome iper-IgE, autosomica recessiva

ORPHA169446

MIM: 243700

La sindrome iper-IgE autosomica recessiva (AR-HIES) è un'immunodeficienza primitiva molto rara caratterizzata da livelli molto elevati di IgE nel siero, ascessi cutanei ricidivanti da stafilococco e polmonite ricorrente. La stessa triade clinica è presente anche nella più frequente sindrome iper-IgE autosomica dominante (AD-HIES; si veda questo termine). L'AR-HIES riguarda solo una piccola parte dei casi di HIES e le famiglie affette finora identificate sono meno di 10. A differenza dell'AD-HIES, la variante AR è caratterizzata anche da grave ipereosinofilia, suscettibilità alle infezioni virali, come l'herpes simplex e il molluscum contagiosum, coinvolgimento del sistema nervoso centrale, difetto non definito delle cellule T ed elevata letalità. Sebbene l'eosinofilia sia un segno comune sia nella AD-HIES che nella AR-HIES, tende ad essere più grave nella variante AR. Le anomalie dei denti, dello scheletro e del tessuto connettivo, la facies caratteristica e il pneumatocele, che sono presenti nella AD-HIES, non sono presenti nella AR-HIES. L'eziologia della AR-HIES non è nota. In un paziente con il fenotipo autosomico recessivo era presente una mutazione del recettore del gene della tirosinachinasi TYK2 (19p13.2), ma in seguito è stato dimostrato che il deficit di TYK2 non costituisce una causa comune della AR-HIES. *Autori: Dott. C. Woellner e Prof. B. Grimbacher (maggio 2009)*.

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Sindrome iper-IgM, tipo 1 (HIGM1)

ORPHA101088

MIM: 308230

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome iper-IgM legata all'X
Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare della sindrome iper-IgM legata all'X (gene CD40L)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele,

Dr. SAVOLDI Gianfranco

Sindrome iper-IgM, tipo 2 (HIGM2)

ORPHA101089

MIM: 605258

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome iper-IgM autosomica recessiva (geni AICDA, CD40, UNG)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele,

Dr. SAVOLDI Gianfranco

Sindrome iper-IgM, tipo 3 (HIGM3)

ORPHA101090

MIM: 606843

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome iper-IgM, autosomica recessiva

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare della sindrome iper-IgM autosomica recessiva (geni AICDA, CD40, UNG)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele,

Dr. SAVOLDI Gianfranco

Sindrome iper-IgM, tipo 5 (HIGM5)

ORPHA101092

MIM: 608106

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome iper-IgM autosomica recessiva (geni AICDA, CD40, UNG)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele,

Dr. SAVOLDI Gianfranco

Sindrome ipernictemerale

ORPHA73267

La sindrome ipernictemerale (ritmo sonno/veglia diverso dalle 24 ore) è un disturbo raro del ritmo circadiano del sonno, caratterizzato dal ritardo cronico, persistente e quotidiano del sonno e della veglia (della durata di 1-2 ore). In questo modo, il sonno e la veglia avvengono sempre più tardi. La prevalenza della malattia nella popolazione non è nota. Si pensa che sia più comune nelle persone non vedenti. La presa in carico consiste nella terapia con luce intensa, in associazione alla melatonina. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome IRIDA

ORPHA209981

MIM: 206200

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'anemia microcitica da deficit di TMPRSS6 (sindrome IRIDA) (gene TMPRSS6)

CEINGE - Centro di Ricerca per l'Ingegneria Genetica, NAPOLI

Pr. IOLASCON Achille

Diagnosi molecolare dell'anemia sideropenica refrattaria al trattamento con ferro (gene TMPRSS6)

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, ROMA

Pr. GRAMMATICO Paola

Sindrome isolata del cranio "a trifoglio" ORPHA2343

MIM: 148800

Questa sindrome è una rara malformazione in cui la testa ha un aspetto "a trifoglio". È causata dalla chiusura prematura di alcune suture ed è evidente già alla nascita. Sono stati osservati finora solo 120 casi, con una prevalenza maggiore nelle femmine. Nelle forme gravi, la protuberanza bilaterale del cranio a livello delle regioni temporali e sull'apice provoca uno spostamento delle orecchie verso il basso, rivolte verso le spalle. L'esoftalmo è associato a una ridotta profondità delle orbite con una conseguente mancata chiusura delle palpebre, che può comportare ulcerazione corneale. Sono stati descritti molti altri distormismi: ipertelorismo, radice nasale appiattita e ipoplasia della parte mediana del viso. Sono state osservate vene dilatate a livello delle sclere e del cuoio capelluto. Spesso si associa idrocefalo, talvolta a causa di ostruzione dell'acquedotto cerebrale. Sono state anche descritte malformazioni cerebrali e cerebellari. Il cranio "a trifoglio" può essere una condizione isolata. Quando si associa ad altre anomalie fa parte di varie sindromi con cause differenti: la malattia di Crozon, la sindrome di Pfeiffer, la sindrome di Carpenter, il nanismo campomelic, il nanismo tanatoforo tipo 2, la distrofia toracica asfissiante di Jeune e la sequenza da rotture amniotiche. Nella maggior parte dei casi si verifica la morte prematura. In casi eccezionali di sopravvivenza, si associa a ritardo motorio da aumento della pressione intracranica, che necessita di uno shunt ventricolo-peritoneale. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome isolata di Klippel-Feil ORPHA2345

ORPHA2345

MIM: 118100

La sindrome di Klippel-Feil è caratterizzata dalla segmentazione anomala della regione cervicale, che provoca la fusione congenita delle vertebre cervicali. La prevalenza è stimata in 1/50.000. La sindrome è stata descritta per la prima volta nel 1912 da Maurice Klippel e André Feil e spesso si associa a tre sintomi clinici caratteristici, bassa attaccatura dei capelli sulla nuca, collo corto e limitazione dei movimenti del collo. Tuttavia, studi successivi hanno dimostrato che solo il 34-74% dei pazienti presenta questi segni. L'espressione fenotipica della sindrome di Klippel-Feil è variabile, presentandosi con o senza sintomi extrascheletrici o altre anomalie vertebrali. La sindrome è dovuta a un'anomalia della segmentazione cervicale durante i primi stadi della gravidanza. L'eziologia e la modalità di trasmissione restano largamente da definire. È stato mappato un locus su 8q22 e il gene-malattia è GDF6. Utili per la diagnosi sono le radiografie cervicali nella proiezione antero-posteriore, laterale neutra e in flessione-estensione, che documentano la fusione congenita delle vertebre. La diagnosi può essere effettuata con la risonanza magnetica e la TAC, che vengono utilizzate per valutare le anomalie associate. La diagnosi differenziale si pone con la fusione spinale

postchirurgica, la spondilite anchilosante, l'artrite reumatoide giovanile, la fibrodiplosia ossificante progressiva (si vedano questi termini) e l'osteomielite attiva o cronica. Il trattamento si basa sulla presa in carico dei sintomi comunemente associati, che comprendono i dolori al collo, la radicolopatia e/o la mielopatia. Il trattamento più importante per i pazienti che soffrono soprattutto di dolore al collo è di tipo conservativo, senza correzione chirurgica. La radicolopatia secondaria alla compromissione di una radice nervosa viene trattata inizialmente con interventi conservativi e, in alcuni casi, con iniezioni spinali. La mielopatia da compressione del midollo spinale si associa tipicamente alla stenosi cervicale congenita e può aggravarsi successivamente alla compressione del midollo spinale secondaria all'associazione tra gli osteofiti vertebrali e/o la compressione del tessuto molle. I pazienti con fusione cervicale congenita o quelli che presentano un segmento ipermobile non fuso presentano un elevato rischio di lesioni al midollo spinale e devono limitare le loro attività quotidiane, per evitare tali lesioni. L'intervento chirurgico è previsto per i casi nei quali l'eccessivo movimento cervicale o cranio-vertebrale viene considerato potenzialmente instabile e si associa a un alto rischio di lesioni del midollo spinale. La prognosi è variabile. *Autori: Prof. F.H. Shen e Dott. D. Samartzis (giugno 2007)*.

Associazioni

Fedra ONLUS

Sindrome isolata di Pierre Robin ORPHA718

ORPHA718

MIM: 261800

La sindrome isolata di Pierre Robin (o sequenza di Pierre Robin) è caratterizzata da una triade di anomalie della morfologia orofacciale: retrognazia, glossoptosi e schisi della parte mediale posteriore del palato molle. Si tratta di una sequenza, dato che la schisi del palato molle è secondaria a un difetto dello sviluppo della mandibola. L'ipoplasia mandibolare nelle prime settimane di vita fetale obbliga la lingua a una posizione sollevata nel cavo orale, che ostacola la fusione delle lamine palatine. Le cause di questa anomalia dello sviluppo mandibolare sono diverse, ma raramente è implicato primitivamente un difetto osseo. Nella maggior parte dei casi la malformazione della mandibola è secondaria alla ipomobilità orofacciale fetale, generalmente correlata a un difetto funzionale del romboencefalo (cervello posteriore). Questo spiega la frequenza e la gravità del quadro clinico nei neonati, che comporta problemi di suzione, deglutizione e respirazione, con difficoltà di allattamento, anomala deglutizione, alterazioni della motilità esofagea, ostruzione respiratoria glossofaringolaringea e sincope vagale. La prevalenza stimata è 1/10.000 nati, anche se è difficile definirla con precisione, in quanto la diagnosi della sindrome è complessa, dato che alcuni di questi casi rientrano in una sindrome più complessa nosologicamente diversa. La sequenza isolata di Pierre Robin (in assenza di altre malformazioni associate) è presente in circa la metà dei casi. Circa il 10% delle forme isolate è familiare, ma il gene(-)malattia non è ancora noto. Se il trattamento del quadro clinico è efficace nel primo anno di vita, la prognosi è buona. La glossoptosi e i problemi di nutrizione e respirazione associati, di solito si risolvono nei primi 2 anni di vita e la crescita della mandibola corregge la retrognazia prima dei 3-6 anni di vita. La palatoschisi può essere corretta chirurgicamente prima dei 9 mesi di vita. Anche la prognosi neurologica dei pazienti è buona. Tuttavia, la persistenza del rischio di otiti, di ipoacusia trasmissiva e le difficoltà nella fonazione richiedono un controllo periodico da parte di specialisti otorinolaringoiatri e terapisti del linguaggio. Nella metà dei casi, la sequenza di Pierre Robin fa parte di una sindrome malformativa complessa. Le sindromi sono diverse, ma nella maggior parte dei casi sono collageneopatie, anomalie del primo arco, patologie cromosomiche (compresa la microdelezione del cromosoma 22q11), fenocopie da agenti tossici (ad esempio alcol, valproato di sodio) e altre associazioni più complesse. La prognosi per i pazienti con sequenza di Pierre Robin sindromica varia in rapporto

alla sindrome. Di solito la sequenza di Pierre Robin viene diagnosticata alla nascita. La diagnosi prenatale è possibile se la retrognazia viene rilevata mediante ecografie. Un buon indicatore diagnostico è il polidramnios. La palatoschisi non è invece visibile, ma può essere sospettata nei casi in cui la lingua occupa una posizione anomala (posteriore e verticale nella cavità orale). La consulenza genetica è raccomandata in tutte le famiglie, anche nei casi sporadici. *Autore: Dott. V. Abadie (marzo 2006)*.

Associazioni

AISPr. - Associazione Italiana Sindrome Pierre Robin
Fedra ONLUS

Sindrome isotretinoina-simile

ORPHA2306

MIM: 243440

La sindrome isotretinoina-simile è una fenocopia dell'embriopatia da isotretinoina. È stata descritta in 6 pazienti maschi, compresi 3 fratelli, nati da genitori non consanguinei. La sindrome è caratterizzata dalle stesse anomalie osservate dopo terapia con isotretinoina nelle donne in gravidanza (l'isotretinoina è un analogo della vitamina A, utilizzato nella cura dell'acne), che comprende malformazioni facciali (orecchie piccole, dismorfiche o assenti, micrognazia, palatoschisi), cardiopatie troncoconali, anomalie dell'arco aortico e del sistema nervoso centrale (idrocefalo e anomalie della fossa cranica posteriore). Dato che la sindrome è stata osservata solo nei maschi, è possibile una trasmissione recessiva legata all'X. L'eziologia non è nota e non può essere esclusa una trasmissione autosomica recessiva. La malattia può essere diagnosticata nei pazienti con cardiopatia troncoconale e anomalie delle orecchie. Una TAC dell'osso temporale può rivelare agenesia dei canali uditivi esterni e difetti bilaterali della catena degli ossicini. La diagnosi prenatale può essere sospettata con l'ecografia, dopo un attento esame delle strutture facciali e cardiache. La prognosi è influenzata dalla gravità dei difetti cardiaci; non sono disponibili informazioni sulla prognosi a lungo termine. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome IVIC

ORPHA2307

MIM: 147750

La sindrome IVIC è una sindrome malformativa molto rara, causata da un gene autosomico dominante a penetranza completa, espressività variabile e ampia pleiotropia. La caratteristica più costante è un difetto del raggio radiale, di grado variabile, con ipoplasia o aplasia del pollice, pollice trifalangeo o dislocato distalmente. Le ossa carpali possono essere ipoplasiche e il radio e l'ulna possono essere fusi prossimalmente. La maggior parte dei pazienti presenta anche strabismo e ipoacusia. In alcuni soggetti possono anche essere presenti lieve trombocitopenia, leucocitosi e ano imperforato. La frequenza non è nota, in quanto sono state descritte solo 4 famiglie. La diagnosi si basa sull'esame clinico. Non esiste un trattamento specifico. È necessaria la correzione chirurgica dell'ano imperforato; la sordità può essere trattata con un impianto cocleare. *Autori: Prof. G. Neri e Dott. M. Accadia (novembre 2004)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome KBG

ORPHA2332

MIM: 148050

La sindrome KBG è una malattia rara caratterizzata da dismorfismi facciali tipici, macrodonzia degli incisivi centrali

superiori, anomalie scheletriche (soprattutto costovertebrali) e ritardo dello sviluppo. Fino ad oggi, la sindrome KBG è stata descritta in 45 pazienti. Le caratteristiche cliniche osservate in più della metà dei pazienti sono la bassa statura, le anomalie elettroencefalografiche (con o senza crisi epilettiche) e l'impianto anomalo dei capelli. Caratteristiche meno comuni sono la sindattilia cutanea, il collo corto con pterigio, il criptorchidismo, l'ipoacusia, le anomalie del palato, lo strabismo e le cardiopatie congenite. Attualmente la diagnosi si basa solo sul quadro clinico, in quanto l'eziologia non è nota. La diagnosi definitiva viene posta di solito solo dopo l'eruzione degli incisivi centrali superiori permanenti, all'età di 7-8 anni, quando il trattamento delle possibili anomalie congenite avrebbe già dovuto essere pianificato. È utile effettuare, al momento della diagnosi, una valutazione completa dello sviluppo e, in presenza di ritardi, avviare un programma di stimolazione. In seguito, il trattamento e la presa in carico devono comprendere l'EEG, una valutazione ortodontica completa, l'esame dello scheletro con particolare attenzione alle curvature del rachide dorsale e alla asimmetria degli arti, l'esame oculistico e dell'udito. *Autori: Dott. F. Brancati, Dott.ssa A. Sarkozy e Prof. B. Dallapiccola (dicembre 2006)*. Tratto da KBG syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2006;1:50.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome K.B.G.

Vedere: Sindrome KBG

Sindrome KBG-simile

Vedere: Sindrome KBG

Sindrome KID/HID

ORPHA477

MIM: 148210

La sindrome cheratite - ittiosi simil-istrice - sordità (KID/HID) è una malattia rara ectodermica congenita, caratterizzata da cheratite vascolarizzante, lesioni cutanee ipercheratosiche e sordità. Sono stati descritti meno di 100 casi. I pazienti di solito presentano alla nascita eritema generalizzato ed desquamazione ittiosiforme. I segni cutanei sono progressivi e comprendono un'eritrocheratodermia con placche cheratosiche ed eritematose bene demarcate e un aspetto verrucoso che interessa prevalentemente il volto, il cuoio capelluto, le orecchie, i gomiti e le ginocchia. Le altre alterazioni cutanee consistono in rughe profonde attorno alla bocca, ipercheratosi palmoplantare (PPHK) con cheratodermia e un aspetto "a grani di cuoio", ipercheratosi follicolare del tronco e ipercheratosi a punta (ittiosi simil-istrice) in alcuni casi. Le lesioni cutanee tendono a infettarsi e sono stati segnalati rari casi a esito letale a seguito di infezioni ricorrenti con setticemia. Sono comuni la distrofia ungueale, l'alopecia, l'assenza o la rarefazione delle sopracciglia e delle ciglia. I pazienti presentano una suscettibilità ai carcinomi a cellule squamose e della lingua. La sordità è congenita, di solito neurosensoriale, spesso profonda. In alcuni pazienti mancano i segni oculari, che possono però presentarsi in altri pazienti durante l'infanzia e l'adolescenza con fotofobia, cheratite punteggiata e vascolarizzazione corneale progressiva, che esita nella perdita della vista. L'associazione tra la perdita della vista e dell'udito può causare un grave ritardo dello sviluppo. In alcuni casi sono stati osservati disturbi neuromuscolari e cerebellari. La sindrome KID/HID è dovuta alle mutazioni del dominio N-terminale e del primo loop extracellulare del gene GJB2 (13q11-q12), che codifica per la connessina 26. Un paziente con KID e atrichia presentava una mutazione del gene GJB6 (13q12), che codifica per la connessina 30. Molti casi sono sporadici, anche se sono stati descritti casi familiari a trasmissione autosomica dominante. Sono stati osservati alcuni casi di sindrome KID da mosaicismo germinale parentale per il gene GJB2. La diagnosi

si basa sugli esami dermatologici, oftalmologici e dell'udito. Le alterazioni istologiche non sono specifiche con acantosi e ipercheratosi ortocheratosica. La risonanza magnetica è utile per documentare le anomalie cerebellari. La diagnosi può essere confermata dalle analisi molecolari. La diagnosi differenziale si pone con le eritrocheratodermie, come la sindrome di Clouston e la cheratosi follicolare spinulosa decalvante (si vedano questi termini). Alle famiglie affette è proposta la consulenza genetica, in quanto il rischio di trasmissione da un genitore affetto è del 50%. Le lesioni cutanee segmentali possono essere riconducibili a mosaicismi somatici e germinali e sono a rischio per la trasmissione di una forma generalizzata. La diagnosi prenatale è disponibile per le famiglie di un probando (forma generalizzata o mosaicismo), in cui sia stata identificata la mutazione patogena. La presa in carico è solo sintomatica. L'uso di retinoidi per via sistemica è controverso e diversi studi hanno suggerito di trattare i sintomi cutanei solo con l'uso di terapie topiche (emollienti blandi e cheratolitici topici). I pazienti con KID/HID devono sottoporsi a controlli regolari per la prevenzione dei carcinomi delle mucose. Si raccomanda un attento follow-up otorinolaringoiatrico e oftalmologico. I pazienti con perdita della vista e dell'udito devono essere trattati con programmi mirati. In alcuni casi sono utili gli impianti cocleari. La prognosi è variabile. Sebbene i casi con esito letale siano rari, i segni cutanei persistenti, sono di solito gravi e si associano a infezioni ricorrenti e a rischio aumentato di carcinoma delle mucose. La perdita della vista e dell'udito causa un grave ritardo dello sviluppo. *Autore: Prof. A. Hovnanian (aprile 2009)*.

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Sindrome lacrimo-auriculo-dento-digitale

ORPHA2363

MIM: 149730

La sindrome LADD (acronimo che sta per lacrimo-auriculo-dento-digitale) è stata descritta in circa 20 pazienti appartenenti a 7 famiglie. Sei famiglie su sette presentavano due o più persone affette, su due o tre generazioni. Le anomalie delle vie lacrimali consistono nell'ostruzione dei dotti nasolacrimali, con conseguente epifora e congiuntiviti croniche, secondarie all'assenza delle lacrime. Inoltre, può essere presente aplasia/ipoplasia delle ghiandole salivari, con conseguente secchezza della mucosa orale ed estese carie dentali a insorgenza precoce. La riduzione della produzione della saliva può richiedere l'assunzione di bevande per facilitare l'ingestione di cibi secchi. Le anomalie auricolari comprendono padiglioni "a coppa", con ipoacusia neurosensoriale o mista. Le anomalie dentali comprendono l'eruzione tardiva dei denti, l'ipoplasia e l'aspetto irregolare degli incisivi laterali superiori, con displasia dello smalto. È stata osservata anche l'agenesia degli incisivi laterali superiori. Le anomalie delle dita sono variabili e comprendono la clinodattilia del V dito, la duplicazione della falange distale del pollice, il pollice trifalangeo e/o la sindattilia. L'acronimo LARD (lacrimo-auriculo-radio-dentale) è un sinonimo della LADD, proposto dopo l'osservazione di alcuni soggetti con aplasia renale monolaterale e sinostosi radio-ulnare. Le anomalie renali congenite possono essere causa di morte neonatale. La labio- e la palatoschisi e l'ipoplasia sono poco comuni. In un caso è stata descritta una malformazione complessa del torace consistente in una paralisi del diaframma destro (presente anche nella madre, in forma asintomatica) e nell'ipoplasia della vascolarizzazione del polmone sinistro, in assenza di alterazioni bronchiali e di aneurisma del setto interventricolare. L'eredità è autosomica dominante. Sono state identificate mutazioni nei geni FGFR2, FGFR3 e FGF10. La diagnosi prenatale è possibile nelle donne che hanno già avuto un figlio affetto, attraverso il riscontro ecografico di aplasia radiale e di un profilo fetale tipico, che rivela i criteri diagnostici minimi, come la fronte alta e la marcata micrognazia. L'ecografia prenatale può essere indicata nelle famiglie a rischio, in modo da consentire la diagnosi precoce delle forme gravi della malattia, per le quali può essere presa in considerazione l'interruzione della gravidanza. La diagnosi molecolare prenatale è

possibile nelle famiglie nelle quali sia stata caratterizzata la mutazione in un soggetto affetto. La consulenza genetica è estremamente difficile, in considerazione della grande variabilità di espressione della malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome laringo-onico-cutanea

Vedere: Sindrome LOGIC

Sindrome Larsen-simile, forma letale

ORPHA2371

MIM: 245650

La sindrome Larsen-simile forma letale è caratterizzata dalla lussazione congenita di numerose articolazioni e da insufficienza respiratoria secondaria a tracheomalacia e/o ipoplasia polmonare. È stata descritta in meno di 10 pazienti. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. In alcuni casi era anche presente displasia cerebrale, che potrebbe essere secondaria a lesioni ipossiche-ischemiche insorte nella seconda parte della gravidanza, anche se non è possibile escludere una causa genetica. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome LBWC

Vedere: Laparoscichi laterale - anomalie degli arti

Sindrome LEOPARD

ORPHA500

MIM: 151100

La sindrome LEOPARD (SL) è una malattia rara da difetti congeniti multipli, caratterizzata soprattutto da anomalie cardiache, cutanee e facciali. LEOPARD è un acronimo inglese che indica i principali segni della sindrome, che comprendono lentiggini multiple, anomalie di conduzione all'ECG, ipertelorismo oculare, stenosi polmonare, genitali anomali, ritardo della crescita e sordità neurosensoriale. Sono stati riportati circa 200 pazienti, anche se la reale incidenza di SL non è stata ancora accertata. I dismorfismi facciali comprendono l'ipertelorismo oculare, la ptosi palpebrale e la bassa attaccatura delle orecchie. La statura è di solito inferiore al 25° percentile. Sono comuni le cardiopatie, in particolare la cardiomiopatia ipertrofica (che interessa soprattutto il ventricolo sinistro) e le anomalie elettrocardiografiche. Le lentiggini possono essere congenite, anche se compaiono spesso prima dei 4-5 anni e aumentano durante la pubertà. Altri segni comuni sono le macchie caffè-latte (MCL), le anomalie toraciche, il criptochidismo, il ritardo puberale, l'ipotonia, il ritardo dello sviluppo, di solito lieve, la sordità neurosensoriale e le difficoltà di apprendimento. In circa l'85% dei casi, è stata individuata una mutazione missenso eterozigote negli esoni 7, 12 o 13 del gene PTPN11. Recentemente, sono state riscontrate mutazioni missenso nel gene RAF1 in due pazienti PTPN11 negativi. La ricerca delle mutazioni può essere eseguita sul sangue, sui villi coriali e sul liquido amniotico. La SL è simile alla sindrome di Noonan e, durante l'infanzia, alla sindrome di Noonan - neurofibromatosi 1 (si vedano questi termini). Le spie per la diagnosi della SL sono le lentiggini multiple e le MCL, la cardiomiopatia ipertrofica e la sordità. È necessario eseguire la diagnosi differenziale attraverso la ricerca di mutazione nei pazienti con sintomi clinici "borderline". La SL è una malattia autosomica dominante, a penetranza completa ed espressività variabile. Se un genitore è affetto, il rischio di ricorrenza è del 50%. La SL deve essere sospettata nei feti con ipertrofia cardiaca grave e in questi casi è possibile eseguire un'indagine molecolare prenatale. La presa in carico clinica deve gestire le anomalie congenite, in par-

ticolare le cardiopatie che devono essere monitorate annualmente, e le anomalie della crescita e dello sviluppo motorio. La cardiomiopatia ipertrofica richiede una valutazione dei rischi e una profilassi per prevenire la morte improvvisa nei pazienti a rischio. L'udito deve essere esaminato annualmente fino all'età adulta. Fatta eccezione per l'ipertrofia ventricolare, gli adulti affetti da SL non hanno bisogno di cure mediche specifiche e la prognosi a lungo termine è favorevole. *Autori: Dott. A. Sarkozy, Dott. M.C. Digilio e Prof. B. Dallapiccola (maggio 2008)*. Tratto da LEOPARD syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:13.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome LEOPARD

(gene PTPN11)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sindrome LEOPARD

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. BALDINOTTI Fulvia, Dr. SIMI Paolo

Associazioni

ANGELI NOONAN - Associazione Italiana Sindrome di Noonan - ONLUS

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS

Sindrome letale onfalocelica

- labiopalatoschisi

ORPHA2736

MIM: 258320

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra onfalocelica e palatoschisi. È stata descritta in 3 bambine, nate da genitori non consanguinei e non affetti, che sono state diagnosticate alla nascita. Una figlia è deceduta a 2 mesi con un quadro di onfalocelica, palatoschisi posteriore e utero bicornice; la seconda è morta a 4 mesi con una sindrome caratterizzata da onfalocelica, schisi dell'ugola e idrocefalo; la terza è morta a 1 anno con onfalocelica e palatoschisi. È probabile che questa sindrome sia trasmessa come condizione autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome linfo-cutaneo-mucosa

Vedere: Malattia di Kawasaki

Sindrome linfoproliferativa autoimmune

ORPHA3261

MIM: 601859

La sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS) è una malattia associata ad apoptosi anomala dei linfociti, linfoproliferazione e autoimmunità. Si trasmette in maniera autosomica dominante a penetranza variabile. Nella maggior parte dei pazienti con ALPS le mutazioni riguardano il gene che codifica per la proteina Fas dei linfociti (FAS). Alcune forme di ALPS non comportano mutazioni nel gene FAS. Si osservano comunemente linfadenopatia e splenomegalia importanti. Dal punto di vista clinico, gli autoanticorpi spesso sono diretti contro gli eritrociti, i neutrofili e le piastrine. Si manifestano frequentemente anemia emolitica, neutropenia autoimmune e porpora trombocitopenica autoimmune. I pazienti ALPS presentano linfocitosi e percentuali anomale dei linfociti, con notevole espansione dei linfociti T, che esprimono i recettori alfa/beta delle cellule T, ma non i marcatori di superficie CD4 e CD8 (TC Ralfa-beta+; CD4-; CD8- cellule). La linfoproliferazione nei pazienti con ALPS è generalmente benigna, anche se sono a rischio di sviluppare un linfoma di Hodgkin e non-Hodgkin. Attualmente, sono stati descritti più di 100 pazienti. Alcune forme di ALPS non implicano mutazioni del gene FAS. *Autore: Dott. F. Le Deist (ottobre 2004)*.

Laboratori

Diagnosi immunologica della sindrome linfoproliferativa autoimmune

Policlinico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome lissencefalica,

tipo Norman-Roberts

ORPHA89844

La sindrome lissencefalica tipo Norman-Roberts è caratterizzata dall'associazione tra lissencefalia di tipo 1, con anomalie craniofacciali (microcefalia grave, fronte alta e obliqua, sella nasale prominente e larga e ipertelorismo oculare) e ritardo della crescita postnatale. La prevalenza non è nota. Sono presenti grave deficit cognitivo, spasticità ed epilessia. La trasmissione è autosomica recessiva. In alcuni pazienti sono state identificate mutazioni nel gene RELN (7q22). *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2008)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome "Locked-in"

ORPHA2406

La sindrome "Locked-in" è una malattia rara, definita dall'associazione tra tetraplegia e paralisi della maggior parte dei muscoli a controllo bulbare, senza perdita di coscienza. I movimenti oculari verticali e l'ammiccamento sono gli unici mezzi di comunicazione. La sindrome "Locked-in" è dovuta a una lesione pontina, eccezionalmente a lesioni mesencefaliche o bilaterali nella capsula interna. L'eziologia è generalmente vascolare, secondaria a una trombosi dell'arteria basilare. Raramente la sindrome può essere causata da un'emorragia, un tumore, mielinoli pontina centrale, infezioni, traumi, abuso di eroina ecc. Può essere difficile differenziare la sindrome "Locked-in" da altri tipi di tetraplegia associati a perdita di coscienza (mutismo acinetico o stato vegetativo), a causa delle fluttuazioni nella vigilanza nei pazienti, soprattutto nello stadio acuto. La presa in carico richiede un trattamento specializzato. La terapia comprende il trattamento eziologico, la psicoterapia di supporto e la fisioterapia. La morbilità e la mortalità sono elevate, tuttavia è possibile il recupero parziale. *Autore: Dott. P. Bartolucci (dicembre 2003)*.

Associazioni

Gli Amici di Daniela ONLUS

Sindrome LOGIC

ORPHA2407

MIM: 245660

Vedere: Epidermolisi bollosa giunzionale

Sindrome macchia rosso ciliegia-mioclono

Vedere: Sialidosi, tipo 1

Sindrome mano - piede - utero

ORPHA2438

MIM: 140000

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome mano - piede - utero

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Sindrome Marfanoide, tipo da Silva

ORPHA2464

MIM: 223330

La sindrome Marfanoide tipo da Silva è caratterizzata dall'associazione dell'habitus Marfanoide e di diverticoli viscerali. In due pubblicazioni, è stata descritta in 4 adulti e 2 bambini, fratelli nati da un matrimonio consanguineo. I due casi pediatrici presentavano anche ernia diaframmatica. Il fatto che, in precedenza, fossero già state incontrate altre anomalie del tessuto connettivo associate a diverticoli viscerali ha suggerito una relazione tra queste due malattie. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome MASA

ORPHA2466

MIM: 303350

La sindrome MASA (ritardo mentale, afasia, andatura trascinata, pollici addotti) è una sindrome da ritardo mentale legata all'X, caratterizzata da spasticità agli arti inferiori, con iperreflessia, afasia e pollici addotti. La risonanza magnetica cerebrale evidenzia una dilatazione dei ventricoli cerebrali, stenosi dell'acquedotto di Silvio, ipoplasia o agenesia del tratto corticospinale e agenesia del corpo calloso. La coesistenza della sindrome MASA e della paraplegia spastica (SPP), in famiglie con idrocefalo da stenosi dell'acquedotto di Silvio (HSAS), ha suggerito che queste condizioni rappresentino gli effetti pleiotropici di mutazioni di un singolo gene; questa ipotesi è stata confermata con l'identificazione di mutazioni in L1CAM in tutte queste malattie. Il gene L1CAM, localizzato in Xq28, codifica per una molecola di adesione cellulare implicata nella migrazione neuronale e nella crescita dei neuriti attraverso la mediazione dei fasci degli assoni. La diagnosi clinica della sindrome MASA è difficile e la ricerca, su base molecolare, delle mutazioni di L1CAM, può confermare la diagnosi, anche se è resa difficoltosa a causa della frammentazione della regione codificante in 28 esoni, della grande eterogeneità allelica e della vasta distribuzione delle mutazioni all'interno della regione codificante. Inoltre, la diagnosi molecolare permette di perfezionare la consulenza genetica delle famiglie affette. In questa ottica, devono essere identificate le femmine portatrici, in quanto i loro figli possono essere affetti da MASA, HSAS o SPP. Infine, l'identificazione delle mutazioni di L1CAM consente di effettuare la diagnosi prenatale in queste sindromi da ritardo mentale legate all'X. *Autore: Dott. P. Saugier Veber (gennaio 2004)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome MASA (gene L1CAM)**

Università degli Studi di Padova, PADOVA

Pr. MOSTACCIUOLO Maria Luisa

Diagnosi molecolare della sindrome MASA

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi genetica preconcettuale sul primo globulo polare (analisi dei microsatelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA

Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO

Daniela

Sindrome MEB

Vedere: Sindrome muscolo - occhio - cervello

Sindrome MEDAC

Vedere: Poliendocrinopatia autoimmune, tipo 1

Sindrome MEHMO

ORPHA85282

MIM: 300148

La sindrome MEHMO è caratterizzata da grave deficit cognitivo, epilessia, microcefalia, ipogenitalismo e obesità. Sono presenti anche ritardo della crescita e diabete. Finora sono stati descritti 7 bambini, tutti maschi deceduti entro il secondo anno di vita. Il gene-malattia è stato localizzato sulla regione Xp21.1-p22.13 del cromosoma X, ma la sindrome sarebbe causata da una disfunzione mitocondriale. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome MELAS

ORPHA550

MIM: 540000

La sindrome MELAS (encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi simili a ictus) è una patologia progressiva caratterizzata da disturbi neurologici acuti paragonabili a ischemie cerebrali, associati a iperlactatemia e miopatia mitocondriale. La prevalenza è sconosciuta. Durante l'infanzia o la prima adolescenza, i pazienti sono soggetti di solito a crisi acute, forse causate da un'infezione o da uno sforzo fisico. Queste crisi si associano a cefalee, vomito e a volte ad episodi pseudoischemici, emiparesi ed emianopsia. Si manifestano spesso in pazienti con sintomi cronici come deficit motorio, sordità, diabete, bassa statura, cardiomiopatia, ritardo dello sviluppo, difficoltà di apprendimento, di memoria e di attenzione. La malattia è dovuta alle mutazioni del DNA mitocondriale. Sono state identificate 10 mutazioni differenti ma l'80% dei casi è dovuto alla mutazione 3243A>G nel gene del tRNA della leucina (tRNA Leu). Questa mutazione viene definita spesso mutazione MELAS, sebbene sia associata a segni clinici diversi; la sua prevalenza in Europa è stimata in 1 su 6250 e si associa alla sindrome in oltre il 7,5% dei pazienti. La diagnosi si basa sulle manifestazioni cliniche e sulla risonanza magnetica cerebrale. La risonanza magnetica può rivelare la presenza di numerose lesioni profonde nella materia grigia e bianca del cervello, mentre la TAC identifica atrofia cerebrale e calcificazioni dei gangli basali. La risonanza e la TAC mostrano che le lesioni non sono confinate nelle aree vascolari e di conseguenza gli episodi acuti non si possono considerare tipici ictus. La concentrazione anomala di lattato è frequente nel sangue e pressoché costante nel liquido cerebrospinale. La biopsia muscolare è anomala nell'85% dei pazienti, mostra una proliferazione mitocondriale atipica (fibre rosse lacerate) e fibre muscolari con deficit di citocromo - ossidasi. L'analisi delle attività enzimatiche della catena respiratoria muscolare può rivelare un deficit del complesso I o un deficit combinato dei complessi I e IV. L'identificazione della mutazione causale deve tenere conto della sua costante eteroplasma, cioè la sua coesistenza con una popolazione residuale di DNA mitocondriale normale. La proporzione delle mutazioni varia notevolmente a seconda dei tessuti, ma spesso può essere molto elevata (oltre il 90% della popolazione del DNA mitocondriale) e può essere ricercata anche nel sangue. La terapia è complicata dall'eteroplasma. La mutazione è trasmessa per eredità materna. Un maschio affetto non è in grado di trasmettere la malattia. Sebbene una proporzione elevata della mutazione nel sangue della madre aumenti il rischio di nascita di un bambino gravemente affetto dalla malattia, esistono molti esempi di segregazione estrema madre-figlio, che rendono difficile la consulenza genetica. La presenza di percentuali eterogenee della mutazione nei diversi tessuti impedisce, in teoria, la diagnosi prenatale. Sono state effettuate poche sperimentazioni cliniche. Una sperimentazione recente ha scoperto che il dicloroacetato ha un effetto deleterio nel medio termine. L'evoluzione spontanea, fatta di crisi seguite da recuperi e ricadute, rende difficile valutare il miglioramento in alcuni pazienti sottoposti a trattamenti (che utilizzano il coenzima Q10 e l'analogo idebenone,

la creatina monoidrato e l'arginina) o il peggioramento dovuto ad alcuni trattamenti come l'acido valproico (farmaco a effetto antiepilettico responsabile di episodi simili a ictus). La prognosi è grave. Gli episodi potrebbero provocare il decesso del paziente e la loro ricorrenza nel lungo periodo può causare deterioramento mentale, perdita della vista e dell'udito e grave miopia, che può contribuire alla perdita dell'autonomia. *Autore: Dott. A. Lombès (luglio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi di ictus (MELAS)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. CITADELLA Rita

Diagnosi molecolare della sindrome MELAS

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Diagnosi biochimica dei difetti della catena respiratoria e della sintesi dell'ATP mitocondriale

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Pr. BERTINI Enrico

Diagnosi molecolare della sindrome MELAS

A.O. S. Andrea, ROMA

Pr. CHESSA Luciana, Dr. LULLI Patrizia, Dr. PIANE Maria

Diagnosi molecolare della sindrome di encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi di ictus (MELAS)

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede Bicocca, MILANO

Dr. GARAVAGLIA Barbara, Dr. ZEVIANI Massimo

Diagnosi molecolare della sindrome di encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi di ictus (MELAS)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA

Pr. ARBUSTINI Eloisa

Diagnosi molecolare della sindrome di encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi di ictus (MELAS)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sindrome MELAS (gene MTTL1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi molecolare delle malattie mitocondriali

Università degli Studi di Pisa, PISA

Pr. SICILIANO Gabriele

Diagnosi molecolare della sindrome di encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi di ictus (MELAS)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig.ra DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Diagnosi molecolare della sindrome MELAS

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome MELAS

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA

Dr. CEREDA Cristina, Dr. DAVIN Annalisa

Diagnosi molecolare della sindrome MELAS

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Sindrome MERRF

ORPHA551

MIM: 545000

La sindrome MERRF (epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate) è un'encefalomiopatia mitocondriale, caratterizzata da crisi epilettiche miocloniche. La prevalenza nella popolazione generale europea è stata stimata in 0,9 su 100.000, ma è più elevata negli Stati Uniti. I pazienti di solito presentano epilessia mioclonica durante l'adolescenza o all'inizio della vita adulta, talvolta in associazione a sordità neurosensoriale, atrofia ottica, bassa statura o neuropatia periferica. In alcuni casi sono stati osservati lipomatosi, cardiomiopatia, retinite pigmentosa, oftalmoparesi e/o segni piramidali. La malattia è progressiva, con peggioramento dell'epilessia e comparsa di altri sintomi, come l'ataxia, la sordità, la debolezza muscolare e la demenza. La risonanza magnetica cerebrale può evidenziare atrofia corticale, calcificazioni dei gangli della base e leucodistrofia. I segni clinici sono molto variabili, sia all'interno della stessa famiglia, che tra le diverse famiglie. La sindrome MERRF è causata da mutazioni nel DNA mitocondriale. Più dell'80% dei pazienti presenta la mutazione 8344A>G nel gene che codifica per l'RNA di trasporto della lisina (MTTK). Sono state identificate anche altre mutazioni in altri geni che codificano per l'RNA di trasporto e nel gene MTND5. Queste mutazioni possono causare quadri clinici sovrapposti (sindrome MERRF/MELAS), con episodi similinfartuali. La diagnosi si basa sulla dimostrazione di un accumulo anormale di lattato nel sangue o, più spesso, nel liquido cerebrospinale e sui risultati della biopsia muscolare, che evidenzia la presenza di fibre muscolari negative alla citocromo C ossidasi e di "ragged red fibers" (fibre rosse sfilacciate). L'analisi biochimica del muscolo evidenzia spesso un deficit della citocromo C ossidasi o un difetto complesso della catena respiratoria. Nella ricerca della causa si deve tenere conto dell'eteroplasmia (coesistenza di mitocondri con DNA mutato e mitocondri normali). La percentuale dei mitocondri mutati può variare considerevolmente nei diversi tessuti. Tuttavia, nella sindrome MERRF, questa percentuale è spesso molto elevata (più del 90%) in tutti i tessuti e la mutazione può essere perciò ricercata nel sangue. L'eteroplasmia rende la consulenza genetica difficile. Le mutazioni nel DNA mitocondriale si trasmettono per via materna, ma non è possibile stimare in quale percentuale. Un maschio affetto non può trasmettere la malattia. Anche se i livelli elevati di mitocondri mutati nel sangue materno suggeriscono un rischio elevato di avere un bambino con fenotipo grave, esistono molti esempi di segregazione estrema madre-figlio, che rendono difficile la consulenza genetica. La presenza di percentuali eterogenee della mutazione nei diversi tessuti impedisce, in teoria, la diagnosi prenatale. Analogamente ad altre encefalomiopatie mitocondriali, non è disponibile un trattamento specifico per la sindrome MERRF. Le crisi epilettiche possono essere trattate con le terapie anticonvulsivanti convenzionali, ma l'acido valproico deve essere somministrato con cura e in associazione a L-carnitina. In assenza di studi prospettici specifici, è difficile valutare l'effetto del trattamento di supporto con coenzima Q10 e con il suo analogo idebenone, carnitina ecc. La prognosi non è, in genere, buona, a causa della natura

progressiva della malattia. Tuttavia, la gravità varia considerevolmente e alcuni pazienti, soprattutto quelli con sintomi non cerebrali, possono avere solo lievi disabilità e sopravvivere a lungo. *Autore: Dott. A. Lombès (luglio 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dell'epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate (sindrome MERRF)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. CITTADELLA Rita

Diagnosi molecolare della sindrome MERRF

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Diagnosi biochimica dei difetti della catena respiratoria e della sintesi dell'ATP mitocondriale

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Pr. BERTINI Enrico

Diagnosi molecolare della sindrome MERRF

A.O. S. Andrea, ROMA

Pr. CHESSA Luciana, Dr. LULLI Patrizia, Dr. PIANE Maria

Diagnosi molecolare dell'epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate (sindrome MERRF)

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede Bicocca, MILANO

Dr. GARAVAGLIA Barbara, Dr. ZEVIANI Massimo

Diagnosi molecolare dell'epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate (sindrome MERRF)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA

Pr. ARBUSTINI Eloisa

Diagnosi molecolare dell'epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate (sindrome MERRF)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare dell'epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate (sindrome MERRF) (gene MTTK)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi molecolare delle malattie mitocondriali

Università degli Studi di Pisa, PISA

Pr. SICILIANO Gabriele

Diagnosi molecolare dell'epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate (sindrome MERRF)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig.ra DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Diagnosi molecolare dell'epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate (sindrome MERRF)

Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA

Dr. CEREDA Cristina, Dr. DAVIN Annalisa

Diagnosi molecolare della sindrome MERRF

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Sindrome miastenica di Lambert-Eaton ORPHA43393

La sindrome miastenica di Lambert-Eaton è una malattia neuromuscolare paraneoplastica, nella quale una reazione autoimmune diretta contro un tumore polmonare a piccole cellule cross-reagisce con gli antigeni della giunzione neuromuscolare. La prevalenza stimata nella popolazione generale Europea è 1/100.000. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2005)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della sindrome miastenica di Lambert-Eaton

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO

Dr. ANDRETTA Francesca, Dr. MANTEGAZZA Renato

Associazioni

AIM - Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta ONLUS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Sindrome Micro

ORPHA2510

MM: 600118

La sindrome Micro è una malattia autosomica recessiva, caratterizzata da difetti degli occhi e dello sviluppo del sistema nervoso e da microgenitalismo. Si manifesta con ritardo mentale grave, microcefalia, cataratta congenita, microcornea, microftalmia, agenesia/ipoplasia del corpo calloso e ipogenitalismo. Successivamente alla descrizione iniziale, sono stati osservati 26 casi. Con la sola eccezione dei segni oculari, le caratteristiche cliniche e dimorfiche non sono evidenti subito dopo la nascita. In alcune famiglie sono state identificate mutazioni nel gene RAB3GAP, che è in linkage in una regione di omozigotità sul cromosoma 2q21.3. Questo gene codifica per un membro della famiglia delle proteine Rab3, che è coinvolto nella regolazione dell'esocitosi dei neurotrasmettitori e degli ormoni. Si ritiene che l'ipogenitalismo abbia un'origine ipotalamica e che i difetti oculari e di sviluppo del sistema nervoso siano secondari ad anomalie del trasporto vescicolare dell'esocitosi dei neurotrasmettitori. I difetti oculari costituiscono il segno diagnostico più affidabile della sindrome Micro, soprattutto nel periodo infantile. I difetti oculari patogenomici sono la microftalmia, la microcornea, la cataratta, l'atonìa delle pupille, la lieve atrofia ottica e un importante deterioramento della visione corticale. La sindrome Micro deve essere sospettata in tutti i neonati con cataratta congenita. Non è disponibile un trattamento specifico e la presa in carico è sintomatica. La cataratta congenita deve essere trattata con un approccio convenzionale. *Autori: Prof. M. Derbent e Dott. P.I. Agras (gennaio 2006)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome microcefalia - microcornea, tipo Seemanova

ORPHA2528

Questa sindrome è caratterizzata da microcefalia e brachidattilia, anomalie oculari (microftalmia, microcornea, cataratta congenita), ipogenitalismo, grave deficit cognitivo, ritardo della crescita e spasticità progressiva. È stata descritta in 2 pazienti (un nonno e suo nipote). Entrambi presentavano anche dimorfismi facciali con rime palpebrali oblique verso l'alto, epicanto, palato ogivale, microstomia e retrognazia. Questa sindrome è trasmessa come carattere legato all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome microcefalia - palatoschisi, autosomica dominante

ORPHA2521

È stata descritta in 2 sorelle e nella loro madre l'associazione tra microcefalia, palatoschisi e altre anomalie, come facies caratteristica, ipotelorismo, anomalie della pigmentazione retinica, ipoplasia mascellare, gozzo, campotodattilia, ritardo mentale lieve e anomalie dei dermatoglifi. Sebbene la microcefalia e il ritardo mentale si associno spesso alla palatoschisi, le altre caratteristiche osservate nei pazienti suggeriscono che questa sindrome sia un'entità distinta, con modalità di trasmissione autosomica dominante o legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome microtia - agenesia delle rotule - bassa statura

ORPHA2554

MIM: 224690

Questa sindrome è una malattia che associa microtia bilaterale (marcata ipoplasia dei padiglioni auricolari), agenesia della rotula, bassa statura con scarso accrescimento ponderale e dismorfismi caratteristici, comprendenti la fronte alta, la micrognazia, con labbra grosse, e la microstomia, con un'accentuazione delle pieghe nasolabiali (quelle che durante il sorriso congiungono le narici alle commessure labiali). Possono essere presenti alcune anomalie scheletriche, come la lussazione dei gomiti, l'assottigliamento delle costole e delle ossa lunghe, le anomalie della cavità glenoidea, con clavicole "a uncino", e la clinodattilia. L'età ossea è fortemente ritardata e le epifisi delle ossa lunghe sono appiattite. In entrambi i sessi è stato osservato ipogenitalismo. Alcuni pazienti presentano sordità profonda, che può compromettere lo sviluppo psicomotorio e le capacità cognitive. La sindrome di Meier-Gorlin è una malattia rara, descritta in una ventina di pazienti. La presenza di consanguineità tra i genitori in alcune famiglie, la sua presenza in analoghe proporzioni nei due sessi e la ricorrenza tra fratelli suggeriscono un'eredità autosomica recessiva. L'eziologia non è nota; tutte le indagini genetiche fino ad oggi eseguite sono risultate normali. Un corretto approccio diagnostico dovrebbe prevedere l'esecuzione di esami neuro-radiologici e lo studio della funzionalità dell'orecchio interno. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome MIDAS

ORPHA2556

MIM: 309801

La sindrome MIDAS (microftalmia, aplasia cutanea e sclerocornea), denominata anche sindrome MLS (microphthalmia with linear skin defects), è caratterizzata da anomalie oculari (microftalmia, cisti orbitali, opacità corneale) e displasia cutanea lineare del collo, del viso e del mento. È stata individuata in meno di 50 pazienti. Altri segni clinici sono l'agenesia del corpo calloso, la sclerocornea, le anomalie corioretiniche, l'idrocefalo, l'epilessia, il ritardo mentale e la distrofia ungueale. La sindrome è trasmessa come carattere dominante legato a X ed è letale nei maschi. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome MLS

Vedere: Sindrome MIDAS

Sindrome MMEP

ORPHA3434

MIM: 601349

La sindrome MMEP è una forma sindromica congenita di ectrodattilia alle mani e ai piedi (SHFM). È caratterizzata da microcefalia, microftalmia, ectrodattilia delle estremità degli arti e prognatismo. È presente ritardo mentale. La sindrome MMEP è considerata una condizione molto rara, anche se la sua prevalenza non è nota. L'eziologia non è del tutto chiara, sebbene sia stato dimostrato in un solo studio, non confermato, che la rottura del gene *sorting nexin 3* (SNX3; 6q21) potrebbe avere un ruolo patogenetico nella malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome MNGIE

Vedere: Sindrome da encefalopatia mioneurogastrointestinale mitocondriale

Sindrome MODY

ORPHA552

MIM: 125850

L'acronimo MODY (maturity onset diabetes of the young) descrive una forma ereditaria di diabete tipo 1, a trasmissione autosomica dominante e a insorgenza nell'infanzia o nei giovani adulti. Sono state descritte forme diverse di questa sindrome. Le forme più frequenti sono il MODY2 e il MODY3. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome MODY (geni GCK e HNF1A)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA
Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare del diabete MODY tipo 2 (gene Glucochinasi)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Pr. CALCAGNO Giuseppe, Pr. SALVATORE Francesco

Diagnosi molecolare della sindrome MODY e di diabete mellito neonatale (geni GCK, HNF1A, HNF1B, HNF4A, NEUROD1, IPF1, Kir 6.2, Kir 2.1)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Pr. LORINI Renata

Diagnosi molecolare del diabete MODY tipo 1, 2, 3 e 5 (geni GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Sindrome MORM

ORPHA75858

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra deficit cognitivo, obesità del tronco, distrofia retinica e micropene. È stata descritta in 14 persone di una famiglia consanguinea. È trasmessa con modalità autosomica recessiva. Il locus responsabile di questa malattia è stato mappato sul cromosoma 9q34. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome motoria pura acuta di Guillain-Barré

Vedere: Neuropatia assonale motoria acuta

Sindrome MPPH

Vedere: Megalencefalia - polimicrogiria - polidattilia postasiale - idrocefalo

Sindrome MRKH

Vedere: Sindrome di Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

Sindrome muscolo - occhio - cervello

ORPHA588

MIM: 253280

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome muscolo - occhio - cervello (gene FKRFP)

Azienda Ospedaliera Universitaria - Seconda Università degli Studi di Napoli, NAPOLI

Dr. AURINO Stefania, Pr. NIGRO Vincenzo

Sindrome N

ORPHA2608

MIM: 310465

La sindrome N è caratterizzata da deficit cognitivo, sordità, anomalie oculari, leucemia a cellule T, criptorchidismo, ipospadia e spasticità. Sono stati descritti 3 casi. La sindrome può essere dovuta a una mutazione nella DNA polimerasi alfa, che causa un aumento delle rotture cromosomiche. È stata proposta una trasmissione recessiva legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome nail-patella

ORPHA2614

MIM: 161200

La sindrome nail-patella (unghia-rotula) è un'osteoneurodisplasia ereditaria. L'incidenza alla nascita è stimata in 1/45.000 e la prevalenza in 1/50.000. Sono stati descritti casi in tutto il mondo. Oltre alla displasia ungueale con lunula triangolare, i pazienti possono presentare ipoplasia o agenesia delle rotule, esostosi iliache ("corni iliaci") e displasia dei gomiti. In circa un terzo dei pazienti è interessato l'occhio (glaucoma, ipertensione oculare ecc.) e può essere presente ipoacusia neurosensoriale. In una percentuale variabile da un terzo alla metà dei casi, si associa a nefropatia, che determina proteinuria e, in alcuni casi, a una sindrome nefrosica, ematuria e ipertensione arteriosa. Alla microscopia elettronica, si osservano caratteristiche modificazioni della membrana basale dei glomeruli. La malattia si trasmette come carattere autosomico dominante ed è causata da mutazioni del gene LMX1B, che codifica per un fattore di trascrizione appartenente alla famiglia delle proteine dell'omeodominio LIM, che riveste un ruolo fondamentale durante lo sviluppo degli arti, dei reni e degli occhi. È possibile che due mutazioni alleliche dello stesso gene causino rispettivamente la sindrome unghia - rotula senza nefropatia e con nefropatia. Il trattamento è sintomatico e, se è presente la nefropatia, è indirizzato soprattutto a contenere la proteinuria, per rallentare la progressione verso l'insufficienza renale (che in un terzo dei pazienti si manifesta attorno ai 30 anni). *Autore: Prof. P. Naudet (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi immunologica della sindrome nail-patella

Policlinico Umberto I, ROMA

Dr. CONTI Fabrizio, Pr. VALESINI Guido

Diagnosi molecolare della sindrome nail-patella (gene LMX1B)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Dr. CECCHERINI Isabella, Pr. RAVAZZOLO Roberto

Diagnosi molecolare della sindrome nail-patella

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Sindrome NARP/MILS

ORPHA644

MIM: 551500

La sindrome NARP o neuropatia - atassia - retinite pigmentosa è clinicamente eterogenea, ma spesso è caratterizzata dalla combinazione tra neuropatia sensorio-motoria, atassia cerebellare e cecità notturna. La sua prevalenza è stimata in circa 1/12.000. La NARP di solito colpisce i giovani adulti. La sintomatologia clinica comprende retinopatia precoce "sale e pepe", retinite pigmentosa, pupille "pigre", nistagmo, cecità, debolezza muscolare prossimale, ritardo di sviluppo, atrofia corticospinale, demenza, ipoacusia, convulsioni, atassia, neuropatia sensoriale e debolezza muscolare prossimale neurogena. La sindrome NARP è una malattia a eredità materna, dovuta alla mutazione 8993T>G nel gene del mtDNA, MTATP6, che codifica per la subunità 6 dell'ATPasi. La mutazione 8993T>G comporta un cambio aminoacidico dalla leucina 156, altamente conservata, in arginina (L156R), e causa un grave deterioramento della sintesi dell'ATP mitocondriale, che riduce l'energia e produce la morte cellulare, in particolare nei tessuti che dipendono fortemente dal metabolismo della fosforilazione ossidativa, come il cervello e la retina. La mutazione è anche presente nell'8-10% dei pazienti con malattia di Leigh che, in questo caso, viene per convenzione definita con l'acronimo MILS (sindrome di Leigh a eredità materna =, maternally-inherited Leigh syndrome). La MILS è pertanto la forma clinica più grave della sindrome NARP e, di solito, si manifesta in generazioni successive affette, che simulano una pseudoanticipazione. Il trattamento è solo sintomatico. Sono stati recentemente proposti farmaci antiossidanti in base a evidenze sperimentali in vitro. *Autori: Dott. F. Santorelli e Dott. A. Tessa (aprile 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome da neuropatia - atassia - retinite pigmentosa (NARP)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. CITTADELLA Rita

Diagnosi molecolare della sindrome NARP

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Diagnosi biochimica dei difetti della catena respiratoria e della sintesi dell'ATP mitocondriale

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Pr. BERTINI Enrico

Diagnosi molecolare della sindrome da neuropatia - atassia - retinite pigmentosa (NARP)

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede Bicocca, MILANO

Dr. GARAVAGLIA Barbara, Dr. ZEVIANI Massimo

Diagnosi molecolare della sindrome da neuropatia - atassia - retinite pigmentosa (NARP)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA

Pr. ARBUSTINI Eloisa

Diagnosi molecolare della sindrome da neuropatia - atassia - retinite pigmentosa (NARP)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sindrome da neuropatia - atassia - retinite pigmentosa (NARP) (gene MTATP6)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi molecolare delle malattie mitocondriali

Università degli Studi di Pisa, PISA

Pr. SICILIANO Gabriele

Diagnosi molecolare della sindrome da neuropatia - atassia - retinite pigmentosa (NARP)

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. *BIANCHI Silvia*, Dr. *CARDAIOLI Elena*, Sig.ra *DA POZZO Paola*, Pr. *FEDERICO Antonio***Diagnosi molecolare della sindrome NARP****(gene MTATP6)**

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. *HLADNIK Uros***Associazioni**

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome NASH

Vedere: Steatoepatite non alcolica

Sindrome nefrosi - anomalie della migrazione neuronale

Vedere: Sindrome di Galloway

Sindrome nefrosica congenita, tipo Finlandese

ORPHA839

MIM: 256300

La sindrome nefrosica tipo Finlandese è caratterizzata dalla perdita di proteine durante la vita fetale. Questa sindrome è più frequente in Finlandia (con un'incidenza di 1/8.200 nascite), ma è stata osservata anche in altri gruppi etnici. I sintomi presenti alla nascita sono correlati al deficit proteico. Nell'80% dei casi, i bambini affetti nascono prematuri e hanno un basso peso (circa 2.600 g). Il volume placentare è aumentato e costituisce oltre il 25% del peso neonatale. A livello istologico si osservano dilatazioni microcistiche dei tubuli, mentre inizialmente i glomeruli sono solo minimamente alterati. La malattia è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta, sia nelle famiglie finlandesi che in quelle originarie di altri Paesi, alle mutazioni del gene *NPHS1*, localizzato sul cromosoma 19. Sono state identificate diverse mutazioni, tra le quali due predominanti nella popolazione finlandese: una delezione di due paia di basi nell'esone 2 (*Fin major*) e una mutazione missenso nell'esone 26 (*Fin minor*). Queste due mutazioni sono state osservate nel 90% dei pazienti sia allo stato omozigote sia che in quello eterozigote composto. Al di fuori della Finlandia sono state identificate circa 50 mutazioni. È possibile la diagnosi prenatale. La sindrome nefrosica compare precocemente, intorno alla 15^a settimana di gestazione, e produce nel liquido amniotico un aumento della concentrazione di alfa-fetoproteina 10 volte superiore al normale e un aumento parallelo, ma di minore entità, nel siero materno. Queste alterazioni consentono la diagnosi prenatale nelle famiglie ad alto rischio di malattia. Tuttavia, le mutazioni eterozigote del gene *NPHS1* possono causare un aumento dei livelli di alfa-fetoproteina, che possono orientare verso una diagnosi non corretta. L'individuazione del gene permette la diagnosi prenatale attraverso studi di linkage, usando microsatelliti, nelle famiglie informative o con l'analisi del gene-malattia sul trofoblasto, se la mutazione del gene è già stata individuata in un bambino affetto della stessa famiglia.

La sindrome nefrosica è grave; è resistente ai corticosteroidi e ai farmaci immunosoppressori ed evolve verso l'insufficienza renale terminale. Le infezioni e i disturbi alimentari sono comuni in ragione della consistente perdita di proteine. Possono essere proposti la dialisi e il trapianto. La malattia non recidiva dopo il trapianto. *Autore: Prof. P. Naudet (febbraio 2007)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome nefrosica congenita tipo Finlandese (geni *NPHS1* e *NPHS2*)**CEINGE - Centro di Ricerca per l'Ingegneria Genetica, NAPOLI
Pr. *IOLASCON Achille***Diagnosi molecolare della sindrome nefrosica congenita tipo Finlandese (geni *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *CD2AP*, *TRCP6*)**Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, FOGGIA
Pr. *GESUALDO Loreto***Sindrome nefrosica da displasia spondiloepifisaria**

Vedere: Displasia immuno-ossea di Schimke

Sindrome nefrosica idiopatica sporadica steroide-resistente

ORPHA84271

La sindrome nefrosica idiopatica sporadica steroide-resistente è una condizione eterogenea. La prevalenza nella popolazione generale non è nota. Si manifesta con proteinuria marcata, ridotti livelli di albumina nel plasma e, potenzialmente, edema. Le forme familiari sono, nella maggior parte dei casi, correlate ad anomalie strutturali delle proteine dei podociti. Altre forme sono causate da un meccanismo completamente diverso, non ancora chiarito. Una delle ipotesi proposte suggerisce che le cellule del sistema immunitario producano uno o più fattori circolanti, che aumenterebbero la permeabilità dei glomeruli alle proteine. La ricerca si propone di identificare i fattori circolanti, che sarebbero responsabili della sindrome nefrosica. In alcuni casi, i farmaci immunosoppressori, in particolare la ciclosporina, possono avere un effetto benefico. Tuttavia, è comune la progressione fino allo stadio terminale dell'insufficienza renale. In questi casi, c'è il rischio che la sindrome nefrosica ricorra anche dopo il trapianto renale. *Autore: Prof. P. Naudet (febbraio 2007)*.

Associazioni

Fondazione La Nuova Speranza - Lotta alla Sclerosi Focale - ONLUS

Sindrome nefrosica idiopatica steroide-resistente con glomerulosclerosi focale segmentale, forma familiare

Vedere: Sindrome nefrosica idiopatica steroide-resistente con ialinosi focale segmentale, forma familiare

Sindrome nefrosica idiopatica steroide-resistente con ialinosi focale segmentale, forma familiare

ORPHA93213

MIM: 603278

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome nefrosica congenita (geni *NPHS2* e *WT1*)**

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. *ZELANTE Leopoldo***Diagnosi molecolare della sindrome nefrosica congenita steroide-resistente (gene *NPHS2*)**

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. *GENUARDI Maurizio*, Pr. *GIGLIO Sabrina*

Sindrome nefrosica idiopatica steroide-resistente con minime alterazioni, forma familiare

ORPHA93216

MIM: 600995

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome nefrosica congenita (geni NPHS2 e WT1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sindrome nefrosica congenita steroide-resistente (gene NPHS2)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Sindrome nefrosica idiopatica steroide-resistente con sclerosi mesangiale diffusa, forma familiare

ORPHA93217

MIM: 249660

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome nefrosica congenita (geni NPHS2 e WT1)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Sindrome nefrosica idiopatica steroide-resistente, forma familiare

ORPHA656

MIM: 249660

La sindrome nefrosica idiopatica steroide-resistente familiare è una malattia a esordio spesso precoce. La prevalenza nella popolazione generale non è nota. La sindrome nefrosica è caratterizzata da grave proteinuria associata a bassi livelli di sieralbumina e a possibili edemi. Questa malattia rara è grave, in quanto evolve verso l'insufficienza renale terminale. Recentemente sono state identificate diverse mutazioni patogenetiche. Tra di esse, le mutazioni del gene NPHS2 (localizzato sul cromosoma 1q25-q31, codificante la podocina) sono responsabili delle forme autosomiche recessive della malattia. Nelle forme a esordio più tardivo e nelle forme apparentemente sporadiche (10-30% dei casi) sono state identificate mutazioni nel gene della podocina. Gli altri geni responsabili delle forme autosomiche recessive della malattia non sono stati ancora identificati. Nelle forme autosomiche dominanti, sono state identificate mutazioni nel gene ACTN4, che codifica per l'alfa-actinina-4. Le mutazioni sono soprattutto localizzate nell'esone 8. È stata descritta una forma autosomica dominante in pazienti portatori di mutazioni nel gene TRPC6, localizzato sul cromosoma 11 e codificante per un canale del calcio. Le forme familiari della sindrome nefrosica steroide-resistente non rispondono al trattamento con steroidi o con farmaci immunosoppressori; pertanto la malattia progredisce verso l'insufficienza renale terminale. La ricorrenza della malattia dopo trapianto renale è rara. *Autore: Prof. P. Niaudet (febbraio 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome nefrosica idiopatica steroide-resistente

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Associazioni

Fondazione La Nuova Speranza - Lotta alla Sclerosi Focale - ONLUS

Sindrome nefrosica steroide-sensibile

ORPHA69061

La sindrome nefrosica steroide-sensibile (SNSS) è una malattia renale caratterizzata da proteinuria selettiva, ipoalbuminemia

e alterazioni minime, senza depositi di immunoglobuline nelle biopsie renali. L'incidenza annuale nei bambini è di 2-3 casi ogni 100.000, con una prevalenza di 16 casi per 100.000. Viceversa, l'incidenza annuale negli adulti è di 3 casi per 1.000.000. Si registra un picco d'incidenza tra i 2 e i 6 anni. Dato che l'edema è il sintomo principale, la SNSS ha un esordio improvviso. L'eziologia non è nota. Nei bambini, la SNSS comprende l'80% delle sindromi nefrosiche e quindi, a differenza degli adulti, i bambini non necessitano di una biopsia renale, a meno che non presentino sintomi clinici atipici o non rispondano positivamente a una terapia a base di steroidi. Negli adulti, la principale diagnosi differenziale si pone con la nefropatia membranosa. Il primo trattamento prevede una terapia a base di steroidi (60 mg/m²/die per 4 settimane e, in seguito, una terapia a giorni alterni con riduzione progressiva delle dosi nell'arco di 6 mesi). I pazienti che hanno una ricaduta possono continuare la terapia steroidea a basso dosaggio e a giorni alterni. Vengono somministrati farmaci immunosoppressori, come ciclofosfamide, ciclosporina e acido micofenolico, ai pazienti steroide-dipendenti, che presentano sintomi di tossicità steroidea, come ritardo della crescita, obesità, osteoporosi, cataratta o disturbi fisiologici. Fintanto che il paziente risponde alla terapia, non si instaura l'insufficienza renale progressiva, ma i pazienti possono avere un decorso protratto, con continue ricadute nell'età adulta. *Autori: Prof. D. Sahali e Prof. P. Niaudet (febbraio 2007)*.

Associazioni

Fondazione La Nuova Speranza - Lotta alla Sclerosi Focale - ONLUS

Sindrome neurodegenerativa legata all'X, tipo Bertini

ORPHA85334

Questa sindrome è caratterizzata da ipotonia generalizzata, ritardo psicomotorio, atassia congenita e infezioni broncopulmonari ricorrenti. È stata descritta in 7 maschi su 3 generazioni di una stessa famiglia. Cinque sono morti nei primi anni di vita; gli altri hanno sviluppato encefalopatia mioclonica e degenerazione maculare. Il locus è stato identificato in Xp22.23pter. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome neurodegenerativa legata all'X, tipo Hamel

ORPHA85336

Questa sindrome è una malattia neurodegenerativa legata all'X, caratterizzata da ritardo mentale, cecità, convulsioni, spasticità, lieve difetto della mielinizzazione e morte precoce. È stata descritta in una dozzina di pazienti maschi, su più generazioni della stessa famiglia. Il locus-malattia è stato mappato nella regione pericentrometrica del cromosoma X, in Xp11.3-q12. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome neuroectoderma, tipo Zurich

Vedere: Sindrome di Zurich-Kaye

Sindrome neuroectodermica endocrina

ORPHA2676

Questa sindrome è caratterizzata dalla combinazione tra anomalie endocrine e neuroectodermiche, che comprendono bassi livelli di ormone della crescita, ritardo puberale, diabete tipo 2, ritardo mentale lieve, sordità neurosensoriale, facies caratteristica e alopecia. È stata descritta in 4 fratelli originari del Myanmar. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome neurofibromatosi 1-simile ORPHA137605

MIM: 611431

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome neurofibromatosi 1-simile (gene SPRED1)**Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino" - IRCCS, PAVIA
Dr. CEREDA Cristina, Dr. DAVIN Annalisa**Sindrome neurofibromatosi - Noonan** ORPHA638

MIM: 601321

Alcuni pazienti con neurofibromatosi tipo 1 (NF1) manifestano anche alcune delle caratteristiche della sindrome di Noonan, come la bassa statura, la ptosi, l'ipoplasia della porzione media del viso, lo pterigio del collo, le difficoltà di apprendimento e l'ipotonia. Il gene-malattia è NF. Pertanto questa condizione è allelica alla neurofibromatosi tipo 1. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2004)*.

Associazioni

ANGELI NOONAN - Associazione Italiana Sindrome di Noonan - ONLUS

Sindrome neuro-muscolo-scheletrica, tipo Cipriota ORPHA2674

MIM: 123853

L'associazione tra specifiche caratteristiche facciali, scheletriche e neuromuscolari è stata descritta una sola volta in una famiglia greco-cipriota su 3 generazioni. L'aspetto del viso consisteva in una piega cutanea spessa, striata, triangolare, che si estendeva dalla glabella alla fontanella anteriore, con elevazione bilaterale della porzione mediale delle sopracciglia che conferivano al viso un aspetto mefitofelico, ipertelorismo e frezza bianca sulla fronte. I difetti scheletrici comprendevano il piede talo equino varo congenito, la dislocazione delle anche e la cifoscoliosi. I difetti neuromuscolari erano gravi e alcune volte debilitanti. Tutti i soggetti affetti avevano un quoziente intellettivo normale. Un soggetto della famiglia, che si pensava avesse solo lievi segni facciali della sindrome, presentava all'esame clinico marcata cifoscoliosi, debolezza e perdita della forza muscolare nelle braccia e nelle gambe e lievi deficit sensitivi. Questa condizione è probabilmente autosomica dominante. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Associazioni

UJLDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Sindrome NFJ

Vedere: Sindrome di Naegeli-Franceschetti-Jadassohn

Sindrome NISCH

Vedere: Ittiosi neonatale - colangite sclerosante

Sindrome NOMID

Vedere: Sindrome CINCA

Sindrome Noonan-simile con capelli caduci in fase anagen ORPHA2701

MIM: 607721

Associazioni

ANGELI NOONAN - Associazione Italiana Sindrome di Noonan - ONLUS

Sindrome oculo-auriculo-fronto-nasale

Vedere: Disostosi fronto-facio-nasale

Sindrome oculo-cerebro-cutanea ORPHA1647

MIM: 164180

Sono stati descritti circa 30 bambini con cisti orbitarie o appendici cutanee periorbitarie, associate o meno ad anoftalmia o microftalmia, malformazioni cerebrali maggiori e ipo-aplasia focale cutanea. In alcuni casi sono stati descritti labiopalatoschisi e disturbi endocrini associati a ipotalamo grande e peduncolo ipofisario stretto, che causano panipopituitarismo. La risonanza magnetica cerebrale può evidenziare idrocefalo con corteccia cerebrale assottigliata e ventricoli deformati. I bambini che sopravvivono al primo anno di vita presentano ritardo psicomotorio ed epilessia. Quasi tutti i casi sono sporadici, anche se in due di essi è stata riportata familiarità per l'anomalia oculare. È stato suggerito che la sindrome sia dovuta al mosaicism per un gene letale, ma la continuità e la simmetria delle lesioni rendono poco probabile questa ipotesi. Esiste una prevalenza di maschi (rapporto maschi/femmine 19:9). È stato proposto che i criteri diagnostici minimi per questa sindrome siano cisti del sistema nervoso centrale o idrocefalo, cisti orbitarie o microftalmia e difetti cutanei focali. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (febbraio 2004)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome oculo-cerebro-facciale, tipo Kaufman ORPHA2707

MIM: 244450

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo psicomotorio, microcefalia, rime palpebrali oblique in alto e verso l'esterno, anomalie oculari (microcornea, strabismo, miopia, atrofia ottica), palato ogivale, appendici preauricolari e micrognazia, associati a distress respiratorio. È stata descritta in una dozzina di pazienti. Possono essere presenti anche altri segni, ad esempio mani e piedi lunghi e sottili, genitali ambigui, ipertelorismo ecc. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome oculo-cerebro-renale

Vedere: Sindrome di Lowe

Sindrome oculo-digito-esofago-duodenale ORPHA1305

MIM: 164280

Questa rara sindrome è stata descritta in circa 50 pazienti in una ventina di famiglie. Associa microcefalia variabile con o senza difficoltà di apprendimento, rime palpebrali corte, radice del naso infossata con narici anteverse, anomalie delle orecchie e micrognazia, anomalie delle mani e dei piedi e atresia esofagea/duodenale (è stata descritta eccezionalmente atresia anale). I difetti della mano comprendono deformità in flessione del dito medio e clinodattilia del II e V dito, da ipoplasia della falange media. Le anomalie dei piedi comprendono sindattilia bilaterale delle dita II-III e IV-V. Il quadro clinico presenta variabilità intra-familiare significativa soprattutto nei sintomi gastrointestinali (presenti nel 30% dei casi) e nel ritardo mentale di solito lieve (presente nel 30-80% dei pazienti). In una famiglia sono state osservate anomalie vertebrali (schisi o fusione). Il gene-malattia è stato mappato sul cromosoma 2p24-p23. È stato dimostrato che l'aploinsufficienza di uno o più geni nella regione 2p24-p23 si associa al fenotipo oculo-digito-esofago-duodenale (ODED). *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome oculo-facio-cardio-dentale

ORPHA2712

MIM: 300166

La sindrome oculo-facio-cardio-dentale (OFCD) è una sindrome da anomalie congenite multiple caratterizzata da radicolomegalia dei denti, cataratta congenita, dismorfismi facciali e cardiopatia congenita. Sono stati descritti 20 casi. Il segno dentale più consistente e patognomonico è la radicolomegalia (radici eccessivamente lunghe), in particolare dei canini e, più raramente, degli altri denti, come i premolari e gli incisivi. L'eruzione dei denti, sia quelli decidui che quelli permanenti, è significativamente lenta e ritardata. Sono stati anche riportati oligodontia, fusioni dentali, denti soprannumerari, denti permanenti malformati, difetti dello smalto, lacerazioni delle radici, malposizione e malocclusione. Le anomalie degli occhi comprendono la cataratta congenita bilaterale, la microftalmia, il deficit visivo regressivo, il glaucoma secondario e la ptosi. È molto comune l'esotropia. I dismorfismi facciali comprendono il viso stretto e lungo, la sella nasale prominente, la punta del naso larga con cartilagini separate, le sopracciglia spesse e incurvate lateralmente, il filtro lungo, la schisi del palato duro/molle. Le cardiopatie comprendono i difetti del setto ventricolare e atriale, la lieve cardiomegalia, l'ipertrofia atriale e ventricolare, la stenosi polmonare periferica benigna e il prolasso della valvola mitrale. In pochi casi sono stati osservati segni scheletrici (sindattilia del II-III dito dei piedi, flessione a martello del II e del IV dito dei piedi, sinostosi radio-ulnare, anomalie delle costole e delle vertebre), la malrotazione intestinale, la sordità, il ritardo psicomotorio e mentale. La OFCD è una sindrome dominante legata all'X, letale nei maschi. Il gene-malattia è BCOR, localizzato sul cromosoma Xp11.4, ma la sua esatta funzione non è nota. La diagnosi di OFCD è difficile anche per gli specialisti e la sindrome non viene spesso riconosciuta. I segni dentali specifici (visibili con un'ortopanoramica della mascella) sono facili da diagnosticare per un ortodontista e un dentista. La presa in carico richiede un adeguato trattamento cardiaco, oftalmologico e dentale. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome oculo-osteo-cutanea

ORPHA2713

MIM: 211370

Questa sindrome è caratterizzata da agenesia congenita dei denti, ipoplasia della mascella, bassa statura con brevità dei metacarpi e dei metatarsi, capelli radi, albinismo e anomalie oculari multiple. È stata descritta in 3 fratelli (un maschio e 2 femmine). Si trasmette come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome oculo-oto-radiale

Vedere: Sindrome IVIC

Sindrome oculo-palato-cerebrale

ORPHA2714

MIM: 257910

La sindrome oculo-palato-cerebrale è caratterizzata dall'associazione tra quattro anomalie: ritardo mentale, microcefalia, anomalie del palato e anomalie oculari. È stata descritta in 5 pazienti (3 maschi e 2 femmine). Spesso, durante la gravidanza, si osservano ipertensione materna, oligoidramnios e ritardo della crescita fetale. I segni clinici sono evidenti già alla

nascita. Di solito, il difetto del palato è la palatoschisi. Nella maggior parte dei casi, lo sviluppo postnatale è caratterizzato da ritardo staturale (tra -2,5 e -4 DS) e ritardo ponderale. La microcefalia è presente in tutti i pazienti (tra -2 e -5,6 DS). In tutti i casi persiste il vitreo primitivo iperplastico (mono- o bilaterale), eventualmente associato a microftalmia, cataratta o atrofia ottica. I dismorfismi facciali sono caratterizzati da gote paffute, punta del naso globosa e orecchie lunghe con elice ispessito. Le mani e i piedi sono piccoli. In alcuni maschi sono state osservate anomalie dei genitali esterni, compreso il criptorchidismo in due ragazzi. I difetti scheletrici comprendono il pectus excavatum, l'iperlassità articolare e la cifoscoliosi. Il ritardo mentale (medio o grave) è un segno costante e, in alcuni casi, si associa ad atrofia cerebrale o tetraparesi. Inoltre, possono essere presenti anomalie dell'udito e tendenza all'atopia. La ricorrenza familiare e la presenza di consanguineità in 2 delle 3 famiglie descritte suggeriscono una eredità autosomica recessiva. Il gene e il locus malattia non sono ancora stati identificati. La diagnosi si basa sull'obiettività clinica, in particolare la persistenza del vitreo iperplastico primitivo, in associazione ad altre malformazioni. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome cerebro-oculo-nasale (si veda questo termine) e con altre sindromi associate alla persistenza del vitreo iperplastico primitivo. La consulenza genetica alle famiglie con un figlio affetto deve indicare un rischio teorico di ricorrenza del 25%. La diagnosi prenatale è possibile e si basa sul riscontro delle malformazioni e del ritardo della crescita all'ecografia. Il trattamento consiste nella correzione chirurgica dei difetti del palato e nella presa in carico dei disturbi della visione. Inoltre, sono indicate la fisioterapia e la logopedia. Anche se non sono disponibili dati sulla prognosi a lungo termine, la natura delle anomalie fa supporre che le attese di vita dei pazienti siano normali. *Autore: Prof. P. Sarda (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome oculo-palato-scheletrica

Vedere: Sindrome di Michels

Sindrome ODDD

Vedere: Displasia oculo-dento-digitale

Sindrome odonto-trico-ungueale-digito-palmare

ORPHA69082

MIM: 601957

Questa sindrome è caratterizzata dalla presenza di denti alla nascita, tricotrofia e malformazioni delle mani e dei piedi. Sono stati descritti 21 pazienti. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome odonto-trico-ungueale-digito-palmare, tipo Mendoza-Valiente

Vedere: Sindrome odonto-trico-ungueale-digito-palmare

Sindrome OFCD

Vedere: Sindrome oculo-facio-cardio-dentale

Sindrome oftalmocromelica

ORPHA1106

MIM: 206920

La sindrome oftalmocromelica associata ad anomalie delle

mani e dei piedi è una sindrome ben definita, a trasmissione autosomica recessiva. Complessivamente sono state osservate 17 famiglie (31 pazienti appartenenti a 9 famiglie con interessamento di un solo arto e 8 famiglie con interessamento di più arti). Il rapporto maschi/femmine è 1:3. Nel 90% delle famiglie è stata osservata consanguineità. I sintomi più frequenti sono l'anoftalmia e le malformazioni dei piedi, che si osservano nel 90% dei pazienti. Le palpebre, le sopracciglia, le ciglia e le orbite non sono colpite, ad eccezione di una ristrettezza delle rime palpebrali e delle cavità orbitarie. La più frequente e caratteristica anomalia dei piedi è la presenza di quattro dita. È stato anche osservato un aumento della distanza tra il I e il II dito del piede. In alcuni casi, sono stati osservati anche iperlassità articolari agli arti, piede torto, ipoplasia del gomito, incurvamento della tibia e lussazione delle anche. Le mani sono interessate bilateralmente nel 75% dei casi. L'anomalia più caratteristica è una sinostosi del IV e V metacarpo. Spesso è presente camptodattilia del II, III, IV e V dito. Nella metà dei pazienti è stato osservato un ritardo della crescita postnatale e grave ritardo mentale. * Autore: Dott. M. Tekin (aprile 2004) *.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome oligoconica

Vedere: Tricromazia oligoconica

Sindrome OMM

Vedere: Displasia oftalmo-mandibolo-melica

Sindrome OOCHS

Vedere: Osteoporosi - ipopigmentazione oculocutanea

Sindrome opsoclonia - mioclonia

ORPHA1183

La sindrome opsoclonia - mioclonia è un disturbo neurologico acquisito dell'infanzia che si manifesta secondariamente alla presenza di un neuroblastoma (sindrome paraneoplastica) o, più raramente, a un'infezione virale. L'incidenza è circa 0,2/1.000.000 di nuovi casi l'anno. La diagnosi è basata su almeno tre dei seguenti criteri: opsoclonia (involontaria, movimenti rapidi degli occhi), atassia/mioclonia, disturbi comportamentali e del sonno, presenza di neuroblastoma. I neuroblastomi sono presenti nell'80% dei casi. L'indagine d'elezione per la diagnosi di questa neoplasia è la risonanza magnetica total body, con somministrazione di gadolinio oppure con scansione elicoidale della regione paravertebrale. Il trattamento si basa sull'asportazione della neoplasia, la somministrazione di corticoidi a dosaggio elevato e, in caso di persistenza della sintomatologia, la somministrazione di immunoglobuline, di ciclofosfamide, oppure la plasmateresi o l'uso di anticorpi monoclonali anti-CD20. Il decorso del neuroblastoma associato alla sindrome è, generalmente, favorevole. Tuttavia, in alcuni bambini, i disturbi comportamentali e cognitivi rispondono solo parzialmente alla terapia. *Autore: Prof. M. Tardieu (marzo 2006) *.

Associazioni

Associazione Malattie Rare "Mauro Baschirotto" - ONLUS

Sindrome oroacrale

Vedere: Sindrome oromandibolare - ipogenesia degli arti

Sindrome oro-cranio-digitale

Vedere: Sindrome di Juberg-Hayward

Sindrome oro-facio-digitale con anomalie retiniche

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 9

Sindrome oro-facio-digitale con aplasia del perone

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 10

Sindrome oro-facio-digitale, tipo 1

ORPHA2750

MIM: 311200

La sindrome oro-facio-digitale tipo 1 (OFD1) è una malattia dominante legata all'X, letale nei maschi, caratterizzata da dismorfismi facciali (bozze frontali prominenti, asimmetria facciale, ipertelorismo, radice del naso piatta, milia sul viso), anomalie del cavo orale (pseudoschisi del labbro superiore, palatoschisi, schisi linguale, palato ogivale, frenuli linguali soprannumerari e anomalie dentali) e delle dita (sindattilia, brachidattilia, clinodattilia, polidattilia). Le malformazioni cerebrali e il rene policistico sono comuni. Di solito le cisti renali compaiono tardivamente e la diagnosi di OFD1 viene posta quando la funzione renale è già compromessa. La patogenesi della malattia rimane oscura e, in particolare, non è noto come si sviluppi il difetto renale. Le mutazioni del gene CXORF5, localizzato in Xp22, sono state associate alla malattia. L'assenza di omologie con altri geni a funzione nota rende difficile l'interpretazione del significato funzionale del gene-malattia, nell'ambito della sindrome. L'OFD1 è una rara malattia con una prevalenza di circa di 1 ogni 250.000 nati vivi. Per correggere i difetti facciali viene utilizzata la chirurgia plastica. L'insufficienza renale viene trattata con terapia dialitica e trapianto di rene. È una malattia allelica alla sindrome di Simpson-Golabi-Behmel tipo 2 e alla sindrome di Joubert tipo 10. *Autore: Dott. E. Prati (ottobre 2004) *.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome oro-facio-digitale, tipo 10

ORPHA2756

MIM: 165590

La sindrome oro-facio-digitale tipo 10 è caratterizzata da segni facciali (telecanco, sella nasale piatta, retrognazia), orali (palatoschisi, frenuli vestibolari) e digitali (oligodattilia, polidattilia preassiale), associati a un marcato accorciamento del radio, agenesia del perone e coalescenza delle ossa del tarso. La sindrome è stata descritta in una bambina di 10 mesi. Non sono stati descritti nuovi casi dal 1993. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009) *.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome oro-facio-digitale, tipo 2

ORPHA2751

MIM: 252100

La sindrome oro-facio-digitale tipo 2 (OFD2) è caratterizzata da deformità delle mani e dei piedi, dismorfismi facciali, schisi sulla linea mediana che coinvolge il labbro superiore e amartomi linguali. Sono stati descritti meno di 20 casi. I principali segni clinici sono la polidattilia preassiale bilaterale delle mani e dei piedi, la duplicazione parziale dell'alluce, la brachidattilia, la sindattilia, la scoliosi, il pectus excavatum, la bassa statura, l'ipotonia muscolare e la sordità di tipo trasmissivo. I dismorfismi facciali comprendono l'ipoplasia della porzione media del viso, l'ipertelorismo, le rime palpebrali oblique in basso e verso l'esterno, la sella nasale ampia, la bifidità della punta del naso, la palatoschisi, la microglossia,

la lingua lobulata, il frenulo ispessito e le orecchie a bassa attaccatura. Sono stati osservati anche ritardo mentale e suscettibilità alle infezioni respiratorie. Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (atrofia cerebellare) sembra essere un segno clinico della OFD2. È stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva, ma non è stato ancora identificato il gene-malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome oro-facio-digitale, tipo 3

ORPHA2752

MIM: 258850

La sindrome oro-facio-digitale tipo 3 è caratterizzata da anomalie della cavità orale, degli occhi e delle dita, associate a ritardo mentale grave. Sono stati descritti cinque casi in 2 famiglie (2 maschi e 3 femmine). I principali segni clinici sono fronte e occipite prominenti, viso tondo con guance prominenti, ipertelorismo, esotropia, rime palpebrali oblique verso il basso, mioclonia delle palpebre, deviazione coniugata degli occhi, ugola bifida, pectus excavatum, sterno corto, cifosi, polidattilia postassiale, statura normale e spasticità grave. È stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva, ma non è ancora stato identificato il gene-malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome oro-facio-digitale, tipo 4

ORPHA2753

MIM: 258860

La sindrome oro-facio-digitale tipo 4 è caratterizzata da amartomi linguali, polisindattilia postassiale alle mani e ai piedi e accorciamento mesomelic delle gambe, associato a piedi equini vari supinati. Sono stati descritti circa 15 casi. Altri segni sono l'ipoplasia della mandibola, la palatoschisi, la prominente degli occhi, il basso impianto delle orecchie e l'intelligenza normale. È stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva, ma non è stato ancora identificato il gene-malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome oro-facio-digitale, tipo 5

ORPHA2919

MIM: 174300

La sindrome oro-facio-digitale tipo 5 è caratterizzato da schisi della linea mediana con interessamento del labbro superiore, polidattilia postassiale alle mani e ai piedi e segni orali (duplicazione del frenulo). Sono stati descritti meno di 20 pazienti (prevalentemente di origine indiana). È stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva, ma non è stato ancora identificato il gene-malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome oro-facio-digitale, tipo 6

Vedere: Sindrome di Joubert con coinvolgimento oro-facio-digitale

Sindrome oro-facio-digitale, tipo 8

ORPHA2755

MIM: 300484

La sindrome oro-facio-digitale tipo 8 è caratterizzata da lingua lobulata, schisi della linea mediana con interessamento del labbro superiore, punta del naso bifida o larga, ipertelorismo o telecanco, polidattilia post- e preassiale bilaterale, anomalie della tibia e/o del radio, bassa statura, ipoplasia dell'epiglottide, duplicazione degli alluci e lieve ritardo mentale. La sindrome è stata descritta in una famiglia con 4 maschi affetti appartenenti a 3 generazioni diverse. È stata notata una maggiore suscettibilità alle infezioni respiratorie. È stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva legata all'X, ma non è stato ancora identificato il gene-malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome oro-facio-digitale, tipo 9

ORPHA141007

MIM: 258865

La sindrome oro-facio-digitale tipo 9 è caratterizzata da palato alto e arcuato, lingua bifida, canini inferiori bilateralmente soprannumerari, lingua amartomatosa, frenuli multipli, ipertelorismo, telecanco, strabismo, punta del naso larga e/o bifida, bassa statura, alluci bifidi, metatarsi bifidi, polisindattilia, lieve ritardo mentale e difetti retinici specifici (coloboma bilaterale del disco ottico e displasia retinica con distacco parziale). Sono stati descritti meno di 10 casi. Occasionalmente sono state osservate polmonite ricorrente da aspirazione e microcefalia grave. È stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva e legata all'X. Se si prendono in considerazione tutti i casi finora descritti, la trasmissione autosomica recessiva sembra essere la più probabile. Non è stato ancora identificato il gene-malattia. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome oro-facio-digitale, tipo Thurston

Vedere: Sindrome oro-facio-digitale, tipo 5

Sindrome oromandibolare - ipogenesi degli arti

ORPHA2749

Le sindromi oromandibolari - ipogenesi degli arti (OLHS) sono un gruppo di dismorfismi complessi (che comprendono la sindrome Charlie M, la sindrome di Hanhart e l'anchilosi glossopalatina; si vedano questi termini) caratterizzati da grave asimmetria degli arti (che interessa soprattutto i segmenti distali), associata ad anomalie della cavità orale e della mandibola (ipoglossia, aglossia, micrognazia, anchilosi glossopalatina, palatoschisi e anomalie della gengiva). La prevalenza è stimata in 1/500.000. I segni clinici sono evidenti già alla nascita. L'intelligenza è normale. L'eziologia non è nota. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome OSLAM

ORPHA2760

MIM: 165660

La sindrome OSLAM è caratterizzata dall'associazione tra un osteosarcoma, anomalie degli arti (clinodattilia con brachimesofalangia, sinostosi radio-ulnare bilaterale, assenza delle dita dei piedi) e macrocitosi eritrocitaria in assenza di anemia. È stata descritta in 3 dei 9 bambini di una famiglia. La trasmis-

sione è probabilmente autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome osteodistrofica ereditaria Albright-simile

Vedere: Delezione 2q37

Sindrome otodentale

ORPHA2791

MIM: 166750

La sindrome otodentale, definita anche displasia otodentale, è caratterizzata da un peculiare aspetto dei denti, la globodonzia, associato a ipoacusia neurosensoriale alle alte frequenze e coloboma oculare. La globodonzia si manifesta sia nella dentizione da latte che in quella permanente e colpisce i canini e i denti molari (ad esempio, i denti posteriori sono ingranditi, tondi, malformati, con cuspidi e solchi non evidenziabili). Si tratta di una malattia rara, descritta in poche famiglie. Questa displasia sembra essere trasmessa con modalità autosomica dominante, anche se sono stati descritti casi sporadici. In una famiglia inglese, il locus per la sindrome otodentale è stato mappato in 20q13.1, in una regione cromosomica di 12 cM. Il trattamento dei denti è complesso, multidisciplinare e comprende il follow-up regolare, l'estrazione dentale e il trattamento ortodontico. È indispensabile il controllo dell'udito e, se necessario, l'uso di protesi acustiche, nonché l'esame oculare e una terapia mirata. *Autori: Dott. A. Bloch-Zupan e Dott. J. R. Goodman (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome oto-palato-digitale

ORPHA669

La sindrome oto-palato-digitale (OPD) è una malattia genetica rara, che associa displasia scheletrica, ipoacusia, palatoschisi e viso caratteristico (con ipertelorismo, radice nasale allargata, bozze frontali prominenti, naso piccolo piatto e rime palpebrali rivolte in basso e verso l'esterno). Sono stati descritti oltre 30 pazienti. Sono state identificate due forme: il tipo 2 è il più grave. Le due forme vengono differenziate in base alla presenza di ossa lunghe curve, agenesia della fibula, aspetto "a ventaglio" delle dita dei piedi, alterazioni delle dita delle mani, sindattilia, polidattilia e gravità dei difetti acrali ai raggi X. Le sindromi OPD tipo 1 e 2 appartengono allo spettro fenotipico della osteodisplasia fronto-oto-palato-digitale, che comprende la sindrome di Melnick-Needles, la displasia fronto-metafisale e le sindromi OPD tipo 1 e 2. Si tratta di malattie legate all'X, occasionalmente espresse in forma sfumata nelle femmine eterozigoti; sono tutte dovute a mutazioni nel gene FLNA, che codifica per la proteina del citoscheletro, la filamina A. La fisiopatologia della sindrome non è nota. La prognosi dipende dalla gravità dei segni clinici. La maggior parte dei pazienti presenta ritardo mentale lieve (QI che varia tra 75 e 90), forse secondario all'ipoacusia trasmissiva. La presa in carico, che è multidisciplinare, deve essere adattata ad ogni paziente (consulenza ortopedica, pediatrica, audiologica, genetica). È possibile la diagnosi prenatale. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome oto-palato-digitale, tipo 1 e 2 (gene FLNA)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GUERRINI Renzo, Dr. MEI Davide, Dr. PARRINI Elena

Sindrome oto-palato-digitale, tipo 1

ORPHA90650

MIM: 311300

Vedere: Sindrome oto-palato-digitale

Sindrome oto-palato-digitale, tipo 2

ORPHA90652

MIM: 304120

Vedere: Sindrome oto-palato-digitale

Sindrome OTUDP

Vedere: Sindrome odonto-trico-ungueale-digito-palmare

Sindrome palatodigitale, tipo Catel-Manzke

Vedere: Sindrome di Catel-Manzke

Sindrome palatoschisi - sinechie laterali

ORPHA2016

MIM: 119550

L'associazione tra palatoschisi, micrognazia e sinechie intraorali laterali, definita sindrome da palatoschisi con sinechie laterali (CPLS), è una condizione rara; la palatoschisi si associa a adesioni filiformi multiple tra i margini liberi del palato e il pavimento della bocca. Dopo l'osservazione originale del 1972, sono stati descritti 15 casi. D'altra parte sono noti più di 50 casi di sinechie intraorali, per lo più in associazione con sindromi da difetti multipli congeniti, in particolare lo pterigio popliteo e la sindrome di Van der Woude (VDW) (sindromi alleliche dominanti). Nella famiglia originariamente descritta erano presenti 8 soggetti affetti su 2 generazioni, con espressione variabile (alcuni casi solo con palatoschisi) e penetranza incompleta. In un'altra famiglia erano affetti i fratelli e in un'altra famiglia il gemello monozigote di un paziente mostrava le caratteristiche cliniche della sindrome di Fryns. Quest'ultimo caso suggerisce che la CPLS rappresenti l'espressione fenotipica più lieve della sindrome di Fryns, che può essere modificata da fattori ambientali come la temperatura, i virus o eventi stocastici. Tutti gli altri casi noti erano sporadici. Al momento non è stato identificato nessun locus della sindrome CPLS. In base ai criteri fenotipici per la diagnosi di CPLS e al paziente che aveva un gemello monozigote con sindrome di Fryns si ritiene che l'associazione tra le sinechie alveolari, la palatoschisi e l'ipoplasia distale delle dita sia suggestiva della sindrome di Fryns. I medici dovrebbero considerare questa variabilità fenotipica durante la consulenza e la presa in carico delle famiglie con bambini con CPLS. Anche se la CPLS viene di solito considerata dominante e la sindrome di Fryns recessiva, la CPLS, che si considera trasmessa occasionalmente con penetranza variabile, potrebbe avere un'eredità autosomica recessiva. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome PAPA

Vedere: Artrite piogenica - pioderma gangrenoso - acne

Sindrome papillorenale

ORPHA1475

MIM: 120330

La sindrome papillorenale o reni-coloboma è molto rara ed è caratterizzata da una schisi congenita del nervo ottico associata a disturbi visivi, con anomalie renali, compresa l'ipoplasia (cioè difetto dello sviluppo renale). È trasmessa come carattere autosomico dominante, da mutazione del gene PAX2. *Autore: Prof. J.P.Grunfeld (gennaio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome PEHO

ORPHA2836

MIM: 260565

La sindrome PEHO (encefalopatia progressiva con edema, ip-

saritmia e atrofia ottica) è una malattia neurodegenerativa rara, che appartiene al gruppo delle encefalopatie progressive infantili. L'incidenza in Finlandia è stata stimata in 1/78.000, mentre in altri Paesi (Paesi Bassi, Spagna, Francia) sono stati descritti solo pochi pazienti. L'esordio si verifica nelle prime settimane o nei primi mesi di vita, con la comparsa di ipotonia, problemi alimentari, sonnolenza e movimenti anomali. Nel primo anno di vita compaiono spasmi infantili, ipsaritmia e crisi epilettiche. Durante l'infanzia si evidenzia anche la perdita della vista, con movimenti anomali degli occhi e atrofia ottica. Altri segni comprendono l'arresto precoce dello sviluppo psicomotorio, il ritardo mentale grave, la microcefalia, l'edema (in particolare delle estremità), le dita affusolate e i dismorfismi facciali (viso "a forma di pera", fronte stretta, guance piene, mento arretrato, epicantho, bocca aperta con labbro superiore ricurvo, lobi delle orecchie prominenti e naso corto con narici anteverse). La trasmissione sembra essere autosomica recessiva ma l'eziologia non è nota. Le uniche anomalie biochimiche finora identificate riguardano l'aumento dei livelli di nitrito, nitrato e ossido nitrico (NO) e la riduzione dei valori di IGF-1 nel liquido cerebrospinale (LCS). La diagnosi è soprattutto clinica e si basa sulla presenza dei seguenti criteri diagnostici: ipotonia grave a esordio precoce; presenza di crisi epilettiche; spasmi infantili e ipsaritmia dopo le prime 2 settimane di vita; atrofia ottica prima dei 2 anni di vita; ritardo delle tappe dello sviluppo motorio, visivo e del linguaggio. Un ulteriore criterio è la presenza di atrofia cerebellare e del tronco cerebrale alla risonanza magnetica. La maggior parte dei pazienti presenta quasi tutti i criteri diagnostici e i segni della sindrome PEHO, ma non presenta atrofia cerebrale alla risonanza magnetica, né i segni oftalmologici e la riduzione dei livelli di IGF-1 nel LCS. A questo gruppo di pazienti è stata diagnosticata la sindrome PEHO-simile. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Aicardi, l'aciduria mevalonica, le sindromi delle glicoproteine carenti in carboidrati (CDG), l'ipoplasia cerebellare autosomica recessiva, la sindrome di Joubert e le atrofie olivo-ponto-cerebellari (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale non è disponibile ma una diagnosi precoce è essenziale per la consulenza genetica nelle famiglie affette. Il trattamento è esclusivamente sintomatico. Gli spasmi infantili sono refrattari ai farmaci antiepilettici e la maggior parte dei pazienti muore prima dei 15 anni in seguito a polmonite da aspirazione. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome PELVIS

ORPHA83628

PELVIS è un acronimo inglese che identifica l'associazione tra emangioma perineale, malformazioni dei genitali esterni, lipomielenocele, anomalie vescicorenali, ano imperforato e appendici cutanee (skin). Sono stati descritti 11 casi. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Sindrome periodica associata al recettore 1 del TNF

Vedere: Sindrome TRAPS

Sindrome PHACE

ORPHA42775

MIM: 606519

La sindrome PHACE è un acronimo che indica una sindrome caratterizzata dall'associazione tra malformazioni della fossa cerebrale posteriore, emangiomi facciali diffusi, anomalie anatomiche delle arterie cerebrali, coartazione dell'aorta, altre anomalie cardiache e anomalie oculari. Sono presenti a volte anomalie dello sterno: in questo caso, la sindrome viene denominata PHACES. Di recente sono stati aggiunti due segni allo spettro clinico della sindrome PHACE: stenosi dei vasi alla base del cranio e dilatazioni longitudinali e segmentali dell'ar-

teria carotide interna. Questa associazione è rara e finora sono stati descritti meno di 100 casi. L'espressione del quadro clinico completo è molto rara e la maggior parte dei pazienti presenta solo un fenotipo parziale (o uno spettro clinico incompleto). La sindrome è molto più comune nelle femmine rispetto ai maschi (8:1) e interessa principalmente i neonati e i bambini. Le malformazioni della fossa posteriore comprendono l'ipoplasia cerebellare, le cisti aracnoidee, la disgenesia corticale e la malformazione di Dandy-Walker. Gli emangiomi capillari presentano le stesse caratteristiche morfologiche, cliniche ed evolutive degli emangiomi benigni sporadici. Possono presentarsi contemporaneamente lesioni intracraniche e subaracnoidee, associate a lesioni intracraniche che evolvono allo stesso modo in emangiomi maxillofaciali o cervicali. Sono stati descritti due tipi di anomalie arteriose: persistenza delle arterie embrionali e agenesia della carotide o dell'arteria vertebrale. Queste alterazioni anatomiche permettono una funzione cerebrale normale, ma limitano i circoli collaterali nel caso di lesione occlusiva o stenotica correlata. Le anomalie oftalmologiche comprendono il glaucoma, il coloboma, la macroftalmia, il criptoftalmia e l'ipoplasia dei nervi ottici. In molti casi, le lesioni vascolari sono mono- e omolaterali e questo fa ipotizzare che la sindrome PHACE faccia parte del gruppo delle sindromi cerebrofaciali con coinvolgimento di segmenti adiacenti della cresta neurale. Le anomalie dello sterno da difetti dello sviluppo addominale sono rare e comprendono schisi dello sterno e/o malformazioni del rafe sopraombelicale. Le lesioni stenotiche progressive delle arterie intracerebrali (di solito unilaterali) sono situate sulle divisioni anteriori o posteriori dell'arteria carotide interna e sono dovute alla proliferazione concentrica della parete vascolare, responsabile della progressiva diminuzione delle dimensioni del lume. L'ispessimento della parete vascolare causa l'allungamento dei segmenti dell'arteria carotide interna. I sintomi neurologici conseguenti sono variabili e dipendono dalle dimensioni e dall'area associate ai vasi occlusi. Altri sintomi come le cefalee o il ritardo dello sviluppo psicomotorio possono essere causati dalla stessa eziologia ischemica. L'eziologia della sindrome non è nota. La predominanza femminile indica una trasmissione dominante legata all'X letale nei maschi. La diagnosi può essere confermata dalla TAC, dalla risonanza magnetica e da esami cardiopolmonari. L'angiografia non deve essere sistematica. La diagnosi precoce e il trattamento riducono il numero e la gravità delle complicazioni. La presa in carico è multidisciplinare per stabilizzare i sintomi neurologici e cardiaci e prevenire la crescita dell'angioma. A seconda del volume e della localizzazione delle lesioni, può essere proposto per gli emangiomi capillari un trattamento farmacologico o una presa in carico di tipo chirurgico. Il trattamento con l'aspirina è spesso consigliato per prevenire incidenti ischemici e una rivascularizzazione cerebrale. Spesso può essere indicato l'intervento chirurgico proposto ai pazienti affetti da Moya moya. La prognosi dipende dalla gravità dei segni clinici associati alle anomalie cerebrali e arteriose. Sono frequenti le sequele neurologiche. *Autori: Prof. P. Lasjaunias e Prof. H. Alvarez (marzo 2007)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Sindrome piastrinica familiare

ORPHA71290

MIM: 601399

La sindrome piastrinica familiare con predisposizione alla leucemia mieloblastica acuta (LMA) è caratterizzata da lieve trombocitopenia, anomalie della funzione piastrinica e suscettibilità alle empatie maligne mieloidi, in particolare la LMA. La prevalenza non è nota, ma è stata descritta in meno di 20 famiglie. Si tratta di una condizione trasmessa con modalità autosomica dominante, dovuta a mutazioni nel gene RUNX1 (noto anche come AML1 o CBFA2, localizzato sul cromosoma 21q22.3), nella maggior parte delle famiglie analizzate. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome piastrinica familiare con predisposizione alla leucemia mieloblastica

Vedere: Sindrome piastrinica familiare

Sindrome PIBIDS

ORPHA670

MIM: 601675

La sindrome PIBIDS è una forma di tricotiodistrofia (capelli fragili da deficit di zolfo) caratterizzata da ittiosi, capelli fragili, deficit cognitivo, ridotta fertilità e bassa statura (come nella sindrome IBIDS), in associazione a fotosensibilità. Sono stati descritti circa 20 casi. Si trasmette come carattere autosomico recessivo. La diagnosi si basa sui segni clinici, sull'esame dei capelli a luce polarizzata e sull'analisi biochimica, che evidenzia un deficit degli aminoacidi solforati nei capelli (in particolare, cistina). È possibile la diagnosi prenatale. La diagnosi di tricotiodistrofia è confermata dallo studio del riparo del DNA dopo l'esposizione ai raggi UV. È stato identificato un difetto di riparo simile a quello del gruppo D dello xeroderma pigmentosum. Il gene di quella malattia, ERCC2 (excision repair cross-complementing group-2), è stato localizzato sul cromosoma 19q13.2-q13.3. Non è disponibile un trattamento specifico. *Autori: Dott. A. Rossi e Dott. Cantisani (maggio 2006)*

Laboratori

Diagnosi molecolare della tricotiodistrofia

CNR, PAVIA

Dr. NARDO Tiziana, Dr. STEFANINI Miria

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Sindrome poliendocrina autoimmune, tipo 1

Vedere: Poliendocrinopatia autoimmune, tipo 1

Sindrome polighiandolare autoimmune, tipo 1

Vedere: Poliendocrinopatia autoimmune, tipo 1

Sindrome postpoliomielitica

ORPHA2942

La sindrome postpoliomielitica o sindrome postpolio (PPS) definisce di solito i sintomi neuromuscolari che si possono sviluppare a molti anni di distanza da una poliomielite paralizzante acuta. La prevalenza dei sintomi neuromuscolari a insorgenza tardiva nei pazienti con poliomielite progressiva varia tra 25 e 74%. I pazienti con sindrome postpoliomielitica sono diagnosticati in base a una storia clinica confermata di poliomielite paralizzante, seguita dal recupero neurologico parziale o pressoché completo e dalla stabilità funzionale per almeno 15 anni. Successivamente a questo periodo di recupero, di solito si manifestano nuovamente con gradualità oppure si accentuano i sintomi della debolezza muscolare o dell'affaticamento (ridotta resistenza), con o senza astenia generalizzata, atrofia muscolare o dolore articolare e muscolare. La diagnosi della sindrome postpoliomielitica viene posta per esclusione. I test di laboratorio utilizzati per documentare la progressiva poliomielite ed escludere altre malattie comprendono l'elettromiografia (EMG), che evidenzia segni di reinnervazione e denervazione, sia nei muscoli sintomatici che in quelli asintomatici; la biopsia muscolare, che evidenzia il raggruppamento delle fibre muscolari dello stesso tipo, a seguito della reinnervazione, e la loro ipotrofia, che compensa la perdita delle fibre muscolari. Non è disponibile nessuna terapia risolutiva. Deve essere privilegiata la presa in carico multidisciplinare, che ha lo scopo di ridurre l'uso eccessivo del muscolo e di riequilibrare la funzione e le prestazioni muscolari. La terapia si basa sull'esercizio, sugli interventi assistenziali e sulla modificazione dello stile di vita. L'etiologia della sindrome postpoliomielitica non è ancora nota. Si ipotizza che le fibre

muscolari vadano incontro a una nuova denervazione, per degenerazione distale degli assoni di estese unità motorie. *Autore: Dott. F. Nollet (marzo 2004)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Sindrome pseudotalidomide

Vedere: Sindrome di Roberts/SC focomelia

Sindrome pseudo-Zellweger

ORPHA2981

MIM: 604054

La sindrome pseudo-Zellweger è caratterizzata dagli stessi segni clinici osservati nella sindrome di Zellweger classica (vedi questo termine). Tuttavia, al contrario dei pazienti con la sindrome di Zellweger, i cui perossisomi non sono funzionali, i pazienti affetti dalla sindrome pseudo-Zellweger hanno numerosi e voluminosi perossisomi nelle cellule epatiche. Fino a ora, sono stati descritti meno di 10 casi. In questa malattia, l'elevata concentrazione degli acidi grassi a catena molto lunga è causata da un deficit di 3-chetoacile-CoA tiolasi (THIO). *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica delle malattie perossisomiali (analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA

Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Sindrome RAPADILINO

ORPHA3021

MIM: 266280

RAPADILINO è un acronimo che identifica i segni principali di questa sindrome: per difetti radiali (RA), ipoplasia o aplasia della rotula e palatoschisi o palato alto e arcuato (PA), diarrea e dislocazioni articolari (DI), bassa statura e difetti degli arti (LI), naso lungo e sottile e intelligenza normale (NO). La prevalenza non è nota, ma la malattia è rara. È stata descritta per la prima volta in famiglie di origine finlandese, ma in seguito sono stati osservati altri casi non finlandesi. Il ritardo della crescita è pre- e postnatale. È aggravato dalle difficoltà alimentari e dalla diarrea della quale non si conosce la causa. La sindrome RAPADILINO è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene RECQL4, che fa parte della famiglia genica delle RecQ elicasi che sono responsabili di malattie caratterizzate da suscettibilità ai tumori. Le diagnosi differenziali si pongono con la sindrome di Rothmund-Thomson (RTS) e la sindrome di Baller-Gerold (si vedano questi termini), che sono strettamente sovrapponibili alla sindrome RAPADILINO. L'ipoplasia o aplasia radiale, frequenti nella sindrome RAPADILINO, sono invece rare nella RTS. Analogamente, la presenza di craniosinostosi nella sindrome di Baller-Gerold consente di differenziarla dalla sindrome RAPADILINO. Queste tre sindromi predispongono al

rischio di tumore, anche se tale rischio è significativamente più elevato per la RTS (soprattutto osteosarcoma e carcinomi cutanei). Le differenze cliniche sono chiarite dall'analisi delle correlazioni fenotipo-genotipo, in particolare dalla conservazione delle elicasi nella sindrome RAPADILINO. È consigliata la presa in carico ortopedica e nutrizionale, quando necessaria, e sono raccomandate indagini accurate per monitorare i segni suggestivi dell'osteosarcoma. *Autore: Prof. L. Faivre (aprile 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome renale dello "schiaccianoci" ORPHA71273

La sindrome renale dello "schiaccianoci" è caratterizzata dalla compressione della vena renale sinistra (VRS) tra l'arteria mesenterica superiore (AMS) e l'aorta addominale, che causa un aumento del gradiente di pressione tra la VRS e la vena cava inferiore fino a 3 mmHg (normale <1 mmHg). La membrana fine che separa le vene e il sistema pielocaliceale renale si rompe, provocando un'ematuria sinistra. La prevalenza esatta è sconosciuta. La maggior parte dei casi sono stati individuati nell'Estremo Oriente. La maggior parte dei casi sintomatici si presenta nel terzo o quarto decennio di vita e le donne sono più frequentemente colpite rispetto agli uomini. I pazienti sono generalmente astenici ma con un peso normale. La sindrome si associa a sintomi urologici e ginecologici. I sintomi urologici comprendono i dolori lombari e addominali nella parte sinistra del corpo, ematuria microscopica o macroscopica monolaterale (lato sinistro), varicocele o varice degli arti inferiori. I sintomi ginecologici, corrispondenti alla "sindrome da congestione pelvica", sono caratterizzati da dismenorrea, dispaurenia, dolori postcoitali e al basso ventre, disuria, varice pelvica/vulvare/gluteale o delle cosce e disturbi emozionali. Sono stati definiti tre tipi di sindrome dello "schiaccianoci": anteriore, posteriore e mista. Normalmente, l'AMS si separa dall'aorta con un angolo di 90 gradi. La VRS s'incontra con la parte anteriore dell'aorta a livello della biforcazione tra l'AMS e l'aorta addominale (AA). Nella sindrome anteriore, l'AMS forma con l'aorta un angolo acuto, comprimendo la VRS in una fenditura stretta conseguentemente formatasi e causando un'ipertensione della vena renale sinistra. Nella sindrome posteriore, la VRS si trova dietro l'AA ed è compressa tra l'aorta e la colonna vertebrale. Nel caso della sindrome mista, il ramo anteriore di una VRS doppia è compresso tra l'aorta e l'ASM, mentre quello posteriore si inserisce tra l'aorta e la colonna vertebrale. La diagnosi dovrebbe essere posta in presenza di dolori renali ed ematuria e dovrebbe comprendere l'analisi delle urine (microscopia e coltura), l'ecografia e/o l'urografia intravenosa, la cistoscopia e l'ureterorenoscopia, il color Doppler, l'angio-TC e risonanza magnetica e la flebografia e la manometria della VRS. Una sorveglianza particolare della malattia è raccomandata durante la pubertà, in quanto può verificarsi remissione spontanea durante lo sviluppo e nei pazienti paucisintomatici con ematuria microscopica o ematuria intermittente evidente ma non dolorosa con emogramma normale. Gli interventi di chirurgia aperta che danno dei buoni risultati sono le trasposizioni vascolari e l'autotrapianto renale. Tuttavia, si tratta di interventi chirurgici con una significativa morbilità e, quindi, sono raramente eseguiti. Gli stent extravascolari possono essere posti con la chirurgia aperta o laparoscopica e implicano il posizionamento di un impianto in politetrafluoretilene (PTFE) intorno alla VRS, estendendo la sua congiunzione con la vena cava inferiore (VCI) al punto d'entrata delle vene surrenali e gonadiche di sinistra. Gli stent intravascolari rappresentano l'opzione terapeutica più interessante, in cui uno stent autoespandente di metallo è disposto (con l'anestesia locale e la guida di un'angiografia digitalizzata per sottrazione, DSA) nella regione stenotizzata della VRS, con il tratto prossimale dello stent posto nella vena cava inferiore. Data la benignità di questa affezione, la prognosi complessiva è eccellente. Per i pazienti sintomatici, con forti dolori ed ematuria franca/ricorrente, che necessitano di trasfusioni di sangue, devono essere considerati interventi attivi, come quelli

sopracitati. La prognosi dopo gli interventi è eccellente. *Autori: Dott. B. Raychaudhuri, Dott. S. Iram, Dott. L.U.M Zaheer, Dott. S. Naz e Dott. M.S. Khan (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome rene-diabete MODY5 ORPHA93111

MIM: 137920

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome MODY e di diabete mellito neonatale (geni GCK, HNF1A, HNF1B, HNF4A, NEUROD1, IPF1, Kir 6.2, Kir 2.1)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Pr. LORINI Renata

Diagnosi molecolare del diabete MODY tipo 1, 2, 3 e 5 (geni GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B)

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Sindrome reni - coloboma

Vedere: Sindrome papillorenale

Sindrome retino-epato-endocrinologica ORPHA3087

MIM: 268040

Questa sindrome è caratterizzata da acromatopsia, secondaria a distrofia progressiva dei coni, malattia degenerativa del fegato e disfunzione endocrina (ipotiroidismo, diabete, poliabortività o infertilità). È stata descritta in 6 femmine di 2 fratriche con un alto grado di consanguineità e in un maschio appartenente a un'altra famiglia. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome Rett-simile

Vedere: Sindrome di Rett, forma atipica

Sindrome RHYNS ORPHA140976

MIM: 602152

La sindrome RHYNS è caratterizzata dall'associazione tra retinite pigmentosa, ipopituitarismo, nefronoftosi e displasia scheletrica. Finora è stata descritta in 4 pazienti maschi. È probabile una trasmissione autosomica recessiva, anche se non può essere esclusa una trasmissione legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome Robinow-simile ORPHA3105

La sindrome Robinow-simile è caratterizzata da bassa statura, brachimelia mesomelica, macrocefalia, ipoplasia dei genitali e disgenesia della camera anteriore dell'occhio, che è assente nella sindrome di Robinow. È stata descritta in 2 sorelle ed è trasmessa come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome RSH

Vedere: Sindrome di Smith-Lemli-Opitz

Sindrome SAPHO

ORPHA793

L'acronimo SAPHO designa un insieme di modificazioni patologiche del sistema osteo-articolare associato a sintomi cutanei. Si tratta di sinovite (infiammazione delle articolazioni), acne (acne conglobata o fulminante), pustolosi palmoplantare spesso psoriasica, iperostosi (aumento della sostanza ossea) e osteite (infiammazione delle ossa). In accordo con quanto definito da Kahn et al. nel 1994, i criteri diagnostici per la SAPHO sono almeno tre: 1) osteomielite multifocale sterile, con o senza lesioni cutanee; 2) interessamento articolare acuto o cronico associato a pustolosi palmoplantare, psoriasi pustolosa palmoplantare, acne grave, idrosadenite (di Verneuil); 3) osteite mono- o polioistotica sterile, associata a pustolosi palmoplantare, psoriasi pustolosa palmoplantare, acne grave. La presenza di uno solo di questi criteri è sufficiente per la diagnosi. L'evoluzione clinica va spesso verso la cronicizzazione del processo, anche se può regredire spontaneamente; non sono mai presenti lesioni maligne o settiche. La diagnosi deve tenere conto di tutti gli elementi clinici, radiologici e istologici; d'altronde anche la comparsa di sintomi dermatologici non è necessariamente concomitante con la sintomatologia ossea. Le cause della sindrome SAPHO non sono ancora note. In considerazione della sua variabilità clinica, è evidente che non esiste una sola eziologia. L'incidenza e la prevalenza non sono note, per la mancanza di rilievi internazionali. La frequenza dell'OMCR (osteomielite multifocale cronica recidivante, uno dei sintomi frequenti della SAPHO) è stimata in circa 0,04% in Germania. Non esiste un trattamento codificato. Il trattamento sintomatico è basato sui FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) o sui sulfamidici, come la sulfasalazina. La calcitonina o i difosfonati possono essere proposti per il lorootropismo osseo. In analogia con la spondilite anchilosante, sono state effettuate alcune sperimentazioni con farmaci immunomodulatori, nei pazienti con anticorpi anti-TNFalfa. Nella maggior parte dei casi la terapia ha utilizzato il methotrexato. I successi sono difficili da valutare, a causa dei limitati studi controllati. Gli autori associano due vie terapeutiche: antinfiammatori o immunomodulatori (azitromicina) e ormoni osteotropi (calcitonina). *Autore: Prof. F. Schilling (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome SCARF

ORPHA3134

MIM: 312830

La sindrome SCARF è caratterizzata dall'associazione tra anomalie scheletriche, cutis laxa, craniostenosi, genitali ambigui, ritardo psicomotorio e anomalie facciali. Ad oggi, è stata descritta in 2 maschi (primi cugini per via materna). È stato suggerito un modello di trasmissione recessivo legato all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome SERKAL

ORPHA139466

MIM: 611812

La sindrome SERKAL (sex reversion, kidneys, adrenal and lung dysgenesis; reversione sessuale, reni, disgenesia polmonare e surrenalica) è caratterizzata dalla reversione sessuale da femmina a maschio e da anomalie dello sviluppo a livello dei reni, dei surreni e dei polmoni. La sindrome è letale ed è stata descritta in 3 feti. È trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni omozigoti misenso del gene WNT4. *Autore: team editoriale di Orphanet

(maggio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome serotoninergica

ORPHA43116

La sindrome serotoninergica è caratterizzata da un eccesso di serotonina nel sistema nervoso centrale, associato all'uso di vari agenti, compresi gli inibitori del recupero selettivo della serotonina (SSRI). Non sono disponibili dati sulla prevalenza in Europa. La sindrome da serotonina può causare rigidità muscolare, mioclonie, agitazione, confusione, ipertermia, iperreflessia e sintomi disautonomici, con rischio di shock da basse resistenze vascolari periferiche, coma, rhabdomiolisi e/o coagulazione intravasale disseminata (DIC). Sono responsabili della sindrome gli SSRI e gli inibitori della monoamina-ossidasi (MAO), in concentrazioni farmacologiche o tossiche. La sindrome può insorgere poche ore o pochi giorni dopo il trattamento; dopo somministrazione simultanea (controindicata) o in tempi successivi (con un intervallo breve nella assunzione dei due inibitori) di MAO A (toloxatone, moclobemide) e SSRI; a causa dell'interazione tra farmaci; in alcuni casi di intossicazione acuta. La suscettibilità individuale e la gravità del quadro clinico sembrano dipendere da variazioni interindividuali di tipo farmacocinetico e farmacodinamico. La diagnosi si basa sull'esame clinico e su eventuali analoghi precedenti medici. Sono tuttavia necessari alcuni esami (ECG, analisi di laboratorio e tossicologiche), dato che i sintomi clinici non sono specifici. Devono essere escluse in primo luogo le malattie infettive acute, quelle neurologiche e quelle metaboliche. Le diagnosi differenziali si pongono con la sindrome neurolettica maligna (si veda questo termine), le sindromi anticolinergiche o adrenergiche e la sindrome da astinenza da alcol. Il trattamento è soprattutto sintomatico e si basa sulla sedazione (benzodiazepine), la ventilazione meccanica e, se necessario, il blocco neuromuscolare. In caso di ipertermia maligna, è necessario raffreddare il corpo. Il dantrolene non è efficace. L'antidoto specifico della sindrome da serotonina è la ciproptadina. La prognosi è di solito buona quando viene impiegato un adeguato trattamento di supporto. Tuttavia, sono stati segnalati decessi da insufficienza multiorgano o da ansiosa cerebrale. *Autore: Dott. B. Mégarbane (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome SeSAME

ORPHA199343

MIM: 612780

La sindrome SeSAME è caratterizzata da crisi convulsive, sordità neurosensoriale, atassia, deficit intellettivo e alterazioni elettrolitiche (ipokaliemia, alcalosi metabolica e ipomagnesemia). È stata descritta in 5 pazienti provenienti da 4 famiglie. La malattia è causata da mutazioni omozigoti o eterozigoti composte nel gene KCNJ10, che codifica per una proteina del canale del potassio espressa nel cervello, nel midollo spinale, nell'orecchio interno e nei reni. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2009)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome SHORT

ORPHA3163

MIM: 269880

La sindrome SHORT presenta bassa statura (S), iperlassità articolare o ernia (inguinale) o entrambe (H), occhi infossati (O), anomalie di Rieger (R) e ritardo della dentizione (T). Questa rara associazione è stata descritta in meno di una ventina di pazienti. L'anomalia di Rieger è caratterizzata da ipoplasia (sviluppo incompleto) dell'iride e da tralci che connettono l'iride

con la periferia della cornea. Circa la metà dei pazienti sviluppa il glaucoma. Inoltre, alcuni pazienti presentano una dislocazione della pupilla (corectopia), fissurazioni della pupilla o pupille multiple (pollicoria). I distorsioni comprendono l'aspetto triangolare del viso, con ipoplasia delle ossa della faccia, enoftalmo, infossamento della parte media del viso, assottigliamento delle ali del naso e micrognazia. In alcuni pazienti sono stati descritti lipoatrofia/lipodistrofia del viso e degli arti, diabete insulino-resistente e ovaio policistico. La bassa statura si associa a ritardo dell'età ossea e dello sviluppo. In alcuni casi è stata descritta sordità neurosensoriale. La cute è sottile, secca e rugosa, con caratteristiche progeroidi. L'esistenza di alcuni casi familiari su più generazioni, lo stesso rapporto tra i maschi e le femmine affette e la trasmissione da maschio a maschio suggeriscono un'eredità autosomica dominante. La presenza di un mosaicismismo germinale può spiegare i casi di ricorrenza tra fratelli nati da genitori non affetti. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome SIBIDS

ORPHA75789

La sindrome SIBIDS è una forma di tricotiodistrofia (capelli fragili da deficit di zolfo) caratterizzata da ittiosi, capelli fragili, deficit cognitivo, ridotta fertilità e bassa statura (come nella sindrome IBIDS), in associazione ad otosclerosi. Sono stati descritti numerosi casi. Si trasmette come carattere autosomico recessivo. Non è disponibile un trattamento specifico. *Autori: Dott. A. Rossi e Dott. Cantisani (maggio 2006)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome simil-trigonocefalica di Opitz

Vedere: Sindrome C-simile

Sindrome "skin peeling"

ORPHA817

MIM: 270300

La sindrome "skin peeling" o della desquamazione cutanea è caratterizzata dal distacco continuo di tutto lo strato corneo della cute. Può essere presente sin dalla nascita oppure manifestarsi più tardivamente durante l'infanzia. La prevalenza non è nota. Possono essere anche presenti eritema e prurito. Sono stati identificati due principali sottotipi: noninfiammatorio (tipo A) e infiammatorio (tipo B). Questa condizione è stata descritta in famiglie consanguinee. La trasmissione è autosomica recessiva. In diverse famiglie sono state identificate mutazioni nel gene TGM5, che codifica per la transglutaminasi-5. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Associazioni

UNITI - Unione Italiana Ittiosi

Sindrome sordità - distonia - atrofia ottica

Vedere: Sindrome di Mohr-Tranebjaerg

Sindrome sordità - infertilità

ORPHA94064

MIM: 611102

Questa sindrome è caratterizzata da sordità e infertilità maschile. È stata descritta in 3 famiglie. La sindrome viene trasmessa come carattere autosomico dominante. Nei soggetti affetti e nei loro genitori a fenotipo normale, è stata identificata la delezione di geni contigui (che coinvolge i geni KIAA0377, CKMT1B, STRC e CATSPER2) sul cromosoma 15q15.3. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome spondilocamptodattilia

ORPHA3180

MIM: 600000

La sindrome spondilocamptodattilia è caratterizzata da camptodattilia, appiattimento del corpo delle vertebre cervicali e scoliosi toracica di entità variabile. La sindrome è stata descritta in 5 soggetti su 3 generazioni di una famiglia. Si ritiene che la trasmissione sia autosomica dominante o autosomica recessiva con pseudodominanza. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindrome "Stiff baby"

Vedere: Iperekplexia ereditaria

Sindrome "Stiff man"

ORPHA3198

MIM: 184850

La sindrome "Stiff man" (SMS) o dell'"uomo rigido" è una malattia neurologica rara caratterizzata da rigidità fluttuante del torace e degli arti, spasmi muscolari dolorosi, fobia legata a determinati compiti, tendenza a sussultare in maniera anomala e deformità anchilosanti, come la postura lombare fissa in iperlordosi. La prevalenza è stimata in 1/1.000.000. Circa il due terzi dei pazienti sono femmine. L'esordio avviene attorno ai 45 anni e i sintomi si sviluppano nel corso di mesi o anni. La rigidità muscolare progressiva immobilizza il torace e le anche, l'andatura diventa rigida e impacciata. I concomitanti spasmi muscolari dolorosi spontanei o riflesso-indotti possono causare rovinose cadute. La paura di attraversare gli spazi aperti (pseudoagorafobia) provoca arresti improvvisi dell'andatura, spasmi improvvisi e cadute. Non sono presenti segni neurologici focali. Le varianti cliniche della sindrome comprendono la sindrome dell'arto rigido (SLS), nella quale i sintomi interessano un solo arto, e l'encefalomielite progressiva con rigidità e mioclonia (PERM), nella quale la rigidità e gli spasmi mioclonici si associano a segni neurologici focali. Molti pazienti affetti da SMS, SLS o PERM presentano diabete mellito insulino-dipendente (30%), tiroidite autoimmune (10%), gastrite atrofica associata ad anemia perniciosa (5%); alcuni pazienti presentano un carcinoma della mammella, dei polmoni o del colon. La presenza di anticorpi contro la decarbossilasi dell'acido glutamico (GADs) in meno del 70% dei casi suggerisce una patogenesi autoimmune. I GADs interrompono la sintesi di un neurotrasmettitore inibitore, l'acido gamma-aminobutirrico (GABA), che, di conseguenza, attenua l'inibizione dei motoneuroni spinali. La diagnosi si basa essenzialmente sull'osservazione clinica e viene confermata dalla rilevazione di GADs nel siero e dalle caratteristiche anomalie elettromiografiche. La tomografia del midollo spinale è utile per escludere altre cause meccaniche, come l'ernia discale o la cisti del midollo spinale. La diagnosi differenziale si pone con l'espressione atipica di una malattia del midollo spinale (per esempio la sclerosi multipla, i tumori), la distonia assiale, la neuromiotonia, l'iperekplexia acquisita (malattia di "startle") e i disturbi del movimento di origine psicogena (si vedano questi termini). Le benzodiazepine e il clonazepam vengono di solito utilizzati per il trattamento sintomatico. Sono state proposte terapie immunomodulanti (corticosteroidi, immunoglobulina endovenosa e plasmaferesi) con risultati variabili. Nella maggior parte dei pazienti affetti da SMS e da SLS, il trattamento permette di controllare i sintomi. La PERM è più difficile da controllare e non ha una prognosi buona. *Autore: Prof. H-M. Meinck (agosto 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della sindrome "Stiff-man"
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO
Dr. ANDREETTA Francesca, Dr. MANTEGAZZA Renato

Sindrome SUNCT

ORPHA57145

La sindrome SUNCT (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing o cefalee nevralgiformi monolaterali di breve durata con iniezione congiuntivale e lacrimazione) è una malattia da cefalea primitiva caratterizzata da dolore trigeminale monolaterale in associazione a sintomi autonomi cranici ipsilaterali del sistema autonomo (iniezione congiuntivale e lacrimazione). La prevalenza è stimata in circa 1/15.000. È leggermente più comune nei maschi (rapporto maschi/femmine 1,5:1), con un'età media all' esordio di circa 50 anni. Sono stati descritti pochi casi di sindrome SUNCT nei bambini. La malattia è caratterizzata da attacchi di dolore monolaterale con un'intensità moderata-grave. Il dolore è lancinante e acuto. Di solito interessa il ramo oftalmico del nervo trigemino ma, raramente, può coinvolgere altre parti della testa. Nella maggior parte dei casi, gli attacchi di dolore sono provocati da stimoli cutanei (ma non da alcol o nitroglicerina). Sono stati descritti attacchi spontanei. I pazienti affetti dalla forma tipica di SUNCT possono avere da 50 fino a 100 attacchi brevi al giorno, di durata da 1 a 5 minuti. Sono comuni la rigidità nasale e la rinorrea. Gli attacchi prevalgono durante il giorno. L'etiopatologia non è nota. Traumi, malformazioni arterovenose e adenomi ipofisari possono avere un ruolo causale. La diagnosi è clinica. La diagnosi differenziale principale si pone con la nevralgia del trigemino. È molto importante differenziare la sindrome SUNCT dalle altre cefalee trigeminali come la cefalea a grappolo e l'emigrania parossistica (si vedano questi termini), in quanto ognuna di queste sindromi presenta una risposta altamente selettiva al trattamento. Non esiste una cura per la sindrome SUNCT e, anche se la malattia non porta al decesso, può causare forti disagi. I pazienti affetti da SUNCT possono beneficiare della somministrazione di carbamazepina, lamotrigina, gabapentin o topiramato. Hanno poco o nessun effetto sulla sindrome SUNCT l'ossigeno, i blocchi anestetici e le terapie con sumatriptan o indometacina, efficaci invece per altre cefalee trigeminali. Nei casi più gravi possono essere prese in considerazione diverse tecniche chirurgiche (decompressione microvascolare delle radici del trigemino, compressione del ganglio trigeminale con palloncino, o bloccaggio con oppioidi del ganglio cervicale superiore). *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome TAR

Vedere: Trombocitopenia - aplasia radiale

Sindrome TDO

Vedere: Sindrome trico-dento-ossea

Sindrome tiro-cerebro-renale

ORPHA3327

MIM: 274240

Questa sindrome è caratterizzata da un'affezione renale, neurologica e tiroidea, associata a trombocitopenia. È stata descritta in una coppia fratello sorella. L'intelligenza era normale. La trasmissione è autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sindrome toracoaddominale

Vedere: Pentologia di Cantrell

Sindrome TRAPS

ORPHA32960

MIM: 142680

È stato dimostrato che il gene TNFRSF1A, che codifica per il recettore tipo 1 del fattore di necrosi tumorale (TNFR-1) e che si ritiene coinvolto nella risposta infiammatoria attraverso l'attivazione del fattore nucleare KB, è responsabile della febbre ricorrente autosomica dominante; per designare questa malattia è stato proposto l'acronimo TRAPS (TNFR-associated periodic syndrome). La TRAPS è una malattia autosomica dominante caratterizzata da esordio essenzialmente infantile e attacchi caratterizzati da febbre elevata con raffreddori che durano da 2 a 3 settimane, associati a dolore addominale diffuso con nausea e vomito, ostruzione intestinale come da appendicite, pseudocellulite e mialgia localizzata del tronco o degli arti. L'amiloidosi AA è la complicazione principale della TRAPS ed è presente nel 25% dei casi. Esiste una forma solubile del recettore che deriva dalla proteolisi delle membrane; il ruolo fisiologico della forma solubile non è del tutto chiarito, ma potrebbe inibire l'infiammazione, intrappolando il TNFalfa. È stato osservato che nei pazienti affetti da TRAPS il livello di TNFRSF1A solubile non è aumentato durante gli attacchi infiammatori, come è stato osservato in altre malattie infiammatorie o infettive. La presenza di una reazione acuta, che contrasta con un livello sierico di TNFRSF1A solubile normale o diminuito, è una costante nei pazienti affetti da TRAPS. In questo modo, misurare il livello di TNFRSF1A solubile durante gli attacchi potrebbe aiutare la diagnosi della febbre ricorrente di origine sconosciuta. *Autore: Dott. C. Dodé (febbraio 2005)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle febbri periodiche (HIDS, TRAPS; geni MVK e TNFRSF1A)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. CECCHERINI Isabella, Pr. RAVAZZOLO Roberto

Diagnosi molecolare della sindrome TRAPS (gene TNFRSF1A)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. MERLINI Giampaolo, Dr. OBICI Laura

Diagnosi molecolare delle sindromi autoinfiammatorie (geni MEFV, MVK e TNFRSF1A)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, PARMA
Dr. MARTORANA Davide, Pr. NERI Tauro Maria

Diagnosi molecolare delle febbri periodiche

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Associazioni

AIFP - Associazione Italiana Febbri Periodiche

Sindrome tricodentale

ORPHA3351

MIM: 601453

La sindrome tricodentale è caratterizzata dall'associazione tra capelli fini, secchi e corti e anomalie dentali. È stata riscontrata in meno di 10 famiglie. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome trico-dento-ossea

ORPHA3352

MIM: 190320

La sindrome trico-dento-ossea (TDO) fa parte delle displasie ectodermiche ed è caratterizzata da capelli ricci/crespi alla nascita, ipoplasia dello smalto con scolorimento, taurodontismo molare, aumento della densità minerale dell'osso (BMD)

e dello spessore delle ossa corticali del cranio. La prevalenza non è nota, ma la malattia è stata descritta in meno di 8 famiglie, con oltre 30 persone affette, tra loro correlate. La malattia presenta una significativa variabilità clinica inter- e intrafamiliare. I sintomi più frequenti sono i difetti dello smalto e il taurodontismo; tuttavia, la gravità dei difetti dello smalto può variare tra le persone affette della stessa famiglia. Le anomalie dei capelli e delle ossa sono maggiormente variabili e sono correlate con l'età. I capelli ricci/crespi sono presenti alla nascita in circa l'80% dei casi, ma la metà dei pazienti non mostra più questa caratteristica durante l'adolescenza. Le misurazioni della BMD mostrano una variabilità che si accentua con l'età, in particolare a livello del radio e dell'ulna. Anche la BMD della colonna aumenta con l'età. Altri segni sono la fragilità e l'appiattimento delle unghie delle mani, la suscettibilità alle carie e agli accessi dentali, il ritardo nella eruzione dei denti, la sclerosi tubulare delle ossa lunghe, la dolicocefalia (secondaria a craniosinostosi) e la mancata pneumatizzazione della mastoide, del seno frontale e della diploe cranica. La malattia è trasmessa come carattere autosomico dominante a elevata penetranza ed è dovuta alle mutazioni del gene omeotico distal-less (DLX3), localizzato sul braccio lungo del cromosoma 17 (17q21.31-q22). La diagnosi si effettua con gli esami clinici e radiologici e viene confermata dal riscontro di mutazioni nel gene DLX3. La diagnosi differenziale si pone con l'amelogenesi imperfetta ipomatura-ipoplasica con taurodontismo (AIHHT), la displasia oculodento-ossea e l'osteopetrosi autosomica dominante (si vedano questi termini). Il trattamento è sintomatico e i pazienti necessitano di un regolare follow-up dei denti. La prognosi è buona e non sembra sussistere una predisposizione alle fratture. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome trico-retinico-dento-digitale

ORPHA1264
MIM: 191482

La sindrome trico-retinico-dento-digitale è stata osservata in 8 membri di una famiglia e in un caso sporadico. Si tratta di una forma di displasia ectodermica, a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da ipotricosi congenita e capelli arruffati, associata a cataratta a esordio precoce, retinite pigmentosa, brachimetarpia e anomalie dello sviluppo dei denti, con oligodontia o denti soprannumerari. I pazienti erano lievemente ritardati e iperattivi. La microscopia elettronica a scansione ha evidenziato la presenza di solchi longitudinali che conferiscono un tipico aspetto da peli scanalati. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (maggio 2004)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sindrome trico-rino-falangea, tipo 1 e 3

ORPHA77258
MIM: 190350

Le sindromi trico-rino-falangee tipo 1 e 3 sono sindromi malformative caratterizzate da bassa statura, capelli radi, naso globoso, epifisi "a cono" e un importante accorciamento di tutte le ossa delle falangi, dei metacarpi e dei metatarsi. Sono stati descritti più di 100 casi. Le forme tipo 1 e 3 sono varianti della stessa malattia: il tipo 3 è la forma più grave, con statura molto bassa e brachidattilia molto marcata. Queste due forme si distinguono dalla sindrome trico-rino-falangea tipo 2 (si veda questo termine) per l'assenza del deficit cognitivo e delle osteositi. La trasmissione delle sindromi tipo 1 e 3 è autosomica dominante. Sono dovute alle mutazioni del gene TPRS1 localizzato sul cromosoma 8q24.12. Il trattamento è sintomatico. Può essere proposta la chirurgia plastica. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2007)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome trico-rino-falangeale (gene TRPS)

IRCCS "Saverio De Bellis", CASTELLANA GROTTA (BA)
Dr. GENTILE Mattia

Sindrome trico-rino-falangea, tipo 2

Vedere: Sindrome di Langer-Giedion

Sindrome urofaciale

Vedere: Sindrome di Ochoa

Sindrome uveomeningitica

Vedere: Malattia di Vogt-Koyanagi-Harada

Sindrome velo-cardio-facciale

Vedere: Monosomia 22q11

Sindrome VODI

Vedere: Occlusione della vena epatica - immunodeficienza

Sindrome W

ORPHA2804

MIM: 311450

La sindrome W è caratterizzata da ritardo mentale, crisi epilettiche e dismorfismi facciali. Spesso sono presenti anche anomalie scheletriche. È stata descritta in 6 pazienti maschi. Probabilmente, la trasmissione è dominante legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Sindrome WAGR

ORPHA893

MIM: 194072

WAGR è l'acronimo per la sindrome tumore di Wilms - aniridia - anomalie genitourinarie - ritardo mentale. Il tumore di Wilms o nefroblastoma è il tumore renale più frequente nei bambini, responsabile del 6-8% dei cancri pediatrici. Circa l'1% di questi tumori si associa ad aniridia. La prevalenza della sindrome WAGR è inferiore a 1/100.000 nati. La sindrome è associata a un rischio aumentato di tumore di Wilms, che si può evidenziare a qualsiasi età, e ad aniridia totale o parziale, con possibile glaucoma o cataratta, disturbi genitourinari, che variano da ambiguità sessuale a ectopia dei testicoli e ritardo mentale variabile. In un bambino sono stati riportati segni oculari atipici, quali microftalmia bilaterale, anomalie corneali e agenesia della camera anteriore sinistra con disfunzione retinica. Cinque casi presentavano anche grave obesità. Tre casi avevano la duplicazione degli alluci. La sindrome è dovuta a una microdelezione nella regione 11p13 del cromosoma 11 ed è una delle "sindromi da geni contigui" meglio studiate (malattie a eredità mendeliana causate da delezioni di geni adiacenti su un cromosoma). I pazienti obesi erano portatori di una delezione 11p14-p12. Nella maggior parte dei casi la microdelezione è de novo, ma può essere il risultato di una traslocazione parentale ereditata. È, perciò, indicato eseguire il cariotipo dei pazienti per cercare una eventuale traslocazione. In assenza di altre anomalie, il rischio di sindrome WAGR nelle gravidanze successive non è aumentato rispetto a quello della popolazione generale. In caso di traslocazione parentale, è possibile la diagnosi prenatale eseguendo il cariotipo sugli amniociti, utilizzando la tecnica FISH. Circa il 10% dei pazienti con WAGR sviluppa insufficienza renale. Il rischio totale di insufficienza renale all'età di 20 anni è del 38%. Di conseguenza, i pazienti con tumore di Wilms e aniridia o anomalie genitourinarie, dovrebbero essere seguiti attentamente per i segni di nefropatia per tutta la vita. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome WAGR

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome WAGR

Ospedali Riuniti di Bergamo, BERGAMO

Dr. FACCHINETTI Barbara, Dr. GIUSSANI Ursula

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome WAGR

Università degli Studi di Milano, MILANO

Dr. MARTINOLI Emanuela, Pr. RIVA Paola

Diagnosi citogenetica della sindrome WAGR**(delezione 11p13)**

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VE-

RONA

Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome WAGR

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome WAGR

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI

Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi citogenetica della sindrome WAGR

Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, CUNEO

Dr. BOSSI Bruno, Dr. COMINO Alberto

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome WAGR

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE

Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi molecolare della sindrome WAGR

Policlinico "Le Scotte", SIENA

Dr. BRUTTINI Mirella, Dr. MELONI Ilaria, Pr. RENIERI Alessandra

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sindrome Werner-simile da deficit combinato di fattore di crescita

Vedere: Lipodistrofia da deficit dei fattori di crescita peptidici

Sindrome WHIM

ORPHA51636

MIM: 193670

La sindrome WHIM è un acronimo che sta per verruche (warts), ipogammaglobulinemia (hypogammaglobulinemia), infezioni (infections), ipercellularità del midollo osseo (myelokathexis). Si tratta di una sindrome genetica a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da neutropenia cronica associata a ipercellularità del midollo osseo. Anche se l'incidenza non è nota, la malattia è molto rara, in quanto finora sono stati riportati meno di 40 casi. L'esordio clinico di solito avviene durante la prima infanzia con infezioni batteriche ricorrenti, che rispondono prontamente alla terapia antibiotica. Con il tempo, la maggior parte dei pazienti sviluppa verruche diffuse e resistenti con sierotipi comuni del papilloma virus umano (HPV). L'esame emocromocitometrico evidenzia un numero assoluto di neutrofili inferiore a 300/microL, un grado variabile di linfopenia, in presenza di livelli normali di emoglobina e di piastrine (sia in numero che volume). La sindrome WHIM è dovuta alle mutazioni eterozigoti che colpiscono l'estremità C di CXCR4, un recettore delle chemochine mappato sul cromosoma 2q21 espresso sia sulle cellule ematopoietiche che nelle altre cellule. Il trattamento consiste in iniezioni mensili di immunoglobuline per via endovenosa, che sono in grado di ridurre l'incidenza degli episodi infettivi. L'iniezione giornaliera di G-CSF o GM-CSF normalizza il numero dei neutrofili e la citologia midollare. *Autori: Dott. G. Diaz e Dott. V. Gulino (giugno 2004)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della sindrome WHIM (gene CXCR4)**

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. GILIANI Silvia, Pr. NOTARANGELO Luigi Daniele, Dr.

SAVOLDI Gianfranco

Associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive - ONLUS

Sindrome WT arti - sangue

ORPHA3466

MIM: 194350

La sindrome WT arti-sangue è caratterizzata da anomalie ematologiche (anemia di Fanconi, leucemia e linfomi) che spesso si manifestano durante l'infanzia. Sono anche presenti anomalie degli arti e delle mani: pollici bifidi o ipoplasici, sindattilia cutanea e difetti dell'ulna e del radio. La sindrome è stata descritta in diverse famiglie. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sindromi miasteniche congenite

ORPHA590

MIM: 254190

Le sindromi miasteniche congenite (SMC) sono un gruppo di malattie genetiche a trasmissione neuromuscolare. La prevalenza è stimata in 1-2/500.000. I sintomi clinici di solito diventano più evidenti nel periodo neonatale, anche se l'esordio può presentarsi più tardi durante l'infanzia, l'adolescenza o persino nell'età adulta. Queste sindromi sono caratterizzate da debolezza muscolare che interessa i muscoli assiali e degli arti (con ipotonia nelle forme a esordio precoce), i muscoli oculari (con ptosi e oftalmoplegia) e la muscolatura bulbare e facciale (che interessa la suzione e la deglutizione ed evolve in disfonia). Questi sintomi variano e peggiorano con lo sforzo fisico. Sono spesso presenti segni durante la vita fetale (idramnios e artrogriposi). Le forme gravi si associano a una malattia respiratoria. Le SMC correlate alla mutazione di specifici geni (50% dei casi) possono essere divise in tre sottotipi. Le forme più frequenti sono le SMC postsinaptiche dovute a mutazioni che causano una diminuzione quantitativa, o più raramente anomalie cinetiche, del recettore dell'acetilcolina (sindrome del canale lento e sindrome del canale rapido), a mutazioni dei geni RAPSN, MuSK, Dok7 e a mutazioni del gene del canale del sodio SCN4A. Le SMC sinaptiche sono dovute al deficit di acetilcolinesterasi, da mutazione della subunità che codifica per la coda dell'enzima simile al collagene. Le SMC presinaptiche sono forme rare dovute soprattutto a mutazioni del gene che codifica per la colina acetiltransferasi. Le SMC più frequenti sono secondarie alle mutazioni del gene che codifica per la subunità epsilon di AchR, la rapsina e Dok7. La trasmissione delle SMC è autosomica recessiva, fatta eccezione per la sindrome del canale lento, che viene ereditata come carattere autosomico dominante. La strategia diagnostica comprende due fasi: 1) stabilire la diagnosi di una SMC basandosi sulla ricorrenza familiare e l'esordio precoce; 2) identificare il sottotipo fisiopatologico della malattia in base alle modalità di trasmissione, l'individuazione dell'aumento del CMAP dopo una singola stimolazione all'elettromiografia (caratteristica del deficit di acetilcolinesterasi e della sindrome del canale lento), la risposta agli anticolinesterasici, gli studi morfologici della placca motrice e le analisi molecolari. La diagnosi differenziale si pone con le miopatie congenite, nel caso delle forme a esordio precoce, e con la miastenia sieronegativa autoimmune (senza anticorpi antirecettori dell'acetilcolina e anticorpi anti-Musk) nel caso delle forme a esordio tardivo. La consulenza genetica è utile per definire la modalità di trasmissione e per la diagnosi pre-

natale. Quando l'analisi molecolare identifica una SMC, è possibile la diagnosi prenatale nel caso in cui vi siano precedenti familiari di una forma grave della malattia. Gli anticolinesterasici sono efficaci per tutte le SMC, fatta eccezione per la sindrome del canale lento e per le SMC da deficit di acetilcolinesterasi o dovute alle mutazioni di Dok7. La 3,4-diaminopiridina può essere usata in associazione con la terapia acetilcolinesterasica o da sola per il trattamento della maggior parte delle SMC. La parossetina e la chinidina vengono raccomandate nella sindrome del canale lento. L'efedrina può dare benefici nei casi gravi di deficit di acetilcolinesterasi e nelle SMC associate a Dok7. La prognosi è difficilmente valutabile, indipendentemente dal gene implicato. *Autore: Prof. B. Eymard (ottobre 2007)*.

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale
AIM - Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta - ONLUS
UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Sindromi miasteniche congenite postsinaptiche

ORPHA98913

MIM: 601462

Laboratori

Diagnosi molecolare delle sindromi miasteniche congenite postsinaptiche (geni CHRNA, CHRNE, RAPSYN)
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", MILANO
Dr. BERNASCONI Pia, Dr. MANTEGAZZA Renato

Sindromi neurologiche paraneoplastiche

ORPHA36388

Le sindromi neurologiche paraneoplastiche (PNS) possono essere definite come gli effetti remoti del cancro, non causati dal tumore e dalle sue metastasi o da una infezione, dall'ischemia o da disturbi metabolici. Le PNS sono rare e colpiscono meno di 1/10.000 pazienti affetti da cancro. Solo la sindrome di Lambert-Eaton è relativamente frequente, colpendo circa l'1% dei pazienti affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule. Altre PNS più comuni sono l'ataxia cerebellare subacuta, l'encefalite limbica (LE), l'opsoclono-mioclono (OM), le retinopatie (retinopatia associata al cancro - CAR; retinopatia associata al melanoma - MAR), la sindrome di Stiff-Person (SPS), la pseudo-ostruzione gastrointestinale cronica (CGP), la neuropatia sensitiva (SSN), l'encefalomielite (EM) e la dermatomiosite (si vedano questi termini). Le PNS possono colpire ogni regione del sistema nervoso centrale e periferico, la giunzione neuromuscolare e il muscolo. Si possono presentare isolate o in associazione. Le PNS sono di solito disabilitanti. Sono causate da processi autoimmuni scatenati dal cancro e diretti contro antigeni condivisi dal cancro e dal sistema nervoso (antigeni onconeurali). Nella maggior parte dei pazienti, il disturbo neurologico si presenta prima che il cancro diventi clinicamente evidente e spetta al neurologo il compito di riconoscere l'origine paraneoplastica del disturbo. A causa della loro alta specificità, il metodo migliore per la diagnosi di un disturbo paraneoplastico è l'identificazione di uno degli anticorpi antionconeurali ben caratterizzati nel siero dei pazienti. Inoltre, dal momento che questi anticorpi si associano a un ristretto numero di cancri, possono guidare la ricerca del tumore sottostante in una fase preclinica della sua proliferazione. Questo è un punto critico perché oggi il modo migliore per stabilizzare le PNS è quello di trattare il cancro non appena possibile. Purtroppo, circa un terzo dei pazienti non presenta anticorpi, mentre il 5-10% di essi ha un anticorpo atipico, non ben caratterizzato. Dato che le PNS sono disturbi immunome-diati, un approccio terapeutico alternativo è la soppressione della risposta immunitaria. *Autori: Dott. J. Honnorat e Dott. J.-C. Antoine (maggio 2007)*. Tratto da Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:22.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sinfalangismo familiare prossimale

Vedere: Sinfalangismo prossimale

Sinfalangismo prossimale

ORPHA3250

MIM: 185800

Il sinfangismo prossimale o sinfangismo di Cushing è caratterizzato dalla fusione delle articolazioni interfalangee prossimali. Possono essere coinvolte altre articolazioni, con anchilosi dei gomiti, delle anche e dei polsi (per fusione delle ossa carpali). Un'altra caratteristica è la sordità di tipo trasmissivo da fusione degli ossicini. Questa condizione si trasmette con modalità autosomica dominante ed è stato identificato il gene-malattia, NOG, sul cromosoma 17q22. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sinfalangismo, tipo Cushing

Vedere: Sinfalangismo prossimale

Singhiozzo cronico

ORPHA396

Il singhiozzo cronico è una malattia rara (circa 1/100.000), che causa ripetuti spasmi respiratori in un arco di 48 ore o più. Alcuni pazienti sono affetti da singhiozzo per giorni o settimane, alternati a periodi di remissione. Esistono varie cause note, tra cui la più significativa è l'esofagite da reflusso gastroesofageo. La migliore terapia è quella eziologica. Il singhiozzo associato a reflusso gastroesofageo può essere trattato con antiacidi e soprattutto inibitori della pompa protonica, che sono decisamente efficaci nella maggior parte dei casi. La chirurgia può talvolta essere richiesta per trattare il reflusso. In ogni caso si raccomanda un attento monitoraggio dell'esofago. Se il singhiozzo ha altre cause, in particolare da alterazioni del sistema nervoso centrale, allora il trattamento scelto è il baclofen. I pazienti dovrebbero essere seguiti da un team multidisciplinare con esperienza in casi complessi causati da patologie toraciche e neurologiche. *Autore: Prof. J. Cabane (luglio 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sinostosi bicoronale non sindromica

Vedere: Brachicefalia isolata

Sinostosi monocoronale non sindromica

Vedere: Plagiocefalia sinostotica isolata

Sinostosi radio-ulna - trombocitopenia amegacariocitica

ORPHA71289

MIM: 605432

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra la fusione prossimale del radio e dell'ulna e trombocitopenia amegacariocitica congenita. Sono stati descritti meno di 10 casi. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico dominante ed è dovuta alle mutazioni del gene HOXA11 (7p15). *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Sinostosi sagittale non sindromica

Vedere: Scafocefalia isolata

Sinostosi spondilo-carpo-tarsale

Vedere: Sinspondilismo congenito

Sinovite - acne - pustolosi - iperostosi - osteite

Vedere: Sindrome SAPHO

Sinovite granulomatosa - uveite

Vedere: Artrite granulomatosa dell'infanzia

Sinpolidattilia

Vedere: Sindattilia, tipo 2

Sinspondilismo congenito

ORPHA3275

MIM: 272460

La sindrome da sinostosi spondilo-carpo-tarsale o sinspondilismo congenito è una malattia rara caratterizzata da fusioni vertebrali, che si presentano spesso con assenza della segmentazione dei corpi vertebrali e fusioni delle ossa del carpo e del tarso. L'analisi di linkage ha localizzato il gene-malattia sul cromosoma 3p14, che codifica per la filamina B. La modalità di trasmissione è autosomica recessiva. Esisterebbe comunque eterogeneità genetica, dal momento che sono state descritte famiglie nelle quali si trasmette come carattere autosomico dominante, senza mutazioni nella filamina B. Queste famiglie sono oggetto di studio. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sirenomelia

ORPHA3169

MIM: 600145

La sirenomelia è una rara malformazione letale, caratterizzata dall'associazione tra gravi difetti della parte caudale del feto: arto inferiore singolo, con vari livelli di interessamento, femore da singolo a separato nello stesso involucre cutaneo, presenza di due piedi (sirena sinopode), un piede (sirena monopode), o assenza dei piedi (sirena ectromelica); anomalie urogenitali, con agenesia renale bilaterale, assenza del tratto di efflusso e assenza dei genitali esterni; ano imperforato; agenesia sacrococcigea. Tutte insieme queste malformazioni rappresentano la forma estrema di sequenza da regressione caudale. Tra le malformazioni associate descritte, sono state riportate quelle dell'associazione VATER (aplasia radiale, atresia tracheoesofagea), cardiopatia e spina bifida. Questa malformazione ha una prevalenza di circa 1 su 100.000 nati e di solito è sporadica. Sono stati descritti eccezionali casi familiari. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2005)*.

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Siringocistadenoma papillifero

ORPHA840

Il siringocistadenoma papillifero (SP) è un amartoma cutaneo, che si ritiene origini dalle ghiandole sudoripare apocrine o, meno frequentemente, da quelle eccrine. È una neoplasia rarissima, che può essere presente alla nascita oppure insorgere nel corso dell'infanzia, verso la pubertà, o più tardi. Sono state descritte tre forme cliniche. Il tipo a plac-

che si presenta essenzialmente come un'area senza capelli sul cuoio capelluto, di solito associata al nevo sebaceo di Jadassohn; può anche manifestarsi de novo. Il tipo lineare di solito è visibile sul collo o sul viso; il tipo nodulare solitario predilige invece il tronco. Si associa frequentemente agli amartomi di origine ghiandola follicolare o sebacea. In circa un terzo dei casi, l'SP si associa al nevo sebaceo. Lo sviluppo del carcinoma a cellule basali è stato riportato nel 10% dei casi. Si può anche sviluppare, ma meno frequentemente, un carcinoma a cellule squamose, verrucoso o duttale. La diagnosi viene sospettata in base al quadro clinico ed è confermata istologicamente. Quando possibile, si consiglia la resezione chirurgica profilattica, a causa del rischio di degenerazione maligna. Il trattamento di prima scelta consiste nella completa escissione chirurgica seguita da un esame istologico approfondito. *Autori: Dott. A.C. Kautoulis e Dott. E Bozi (aprile 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Siringomielia

ORPHA3280

MIM: 186700

La siringomielia è caratterizzata da cavità intramidollari contenenti liquido cerebrospinale (LCS), secondarie a una causa nota (siringomielia secondaria, SS) o, più raramente, a una causa non nota (siringomielia primitiva, SP). La prevalenza stimata è di 8,4/100.000. Sono stati descritti casi di siringomielia familiare autosomica recessiva, con un'incidenza stimata del 2% dei casi di siringomielia. Sebbene la siringomielia possa causare la rottura delle connessioni neurali del midollo spinale e danni neurologici, il 50% dei pazienti non presenta nessun tipo di invalidità oppure soltanto una lieve invalidità. Nei pazienti sintomatici, l'esordio è caratterizzato, di solito, da dolore e disturbi sensitivi, che variano dall'assenza di sensibilità alle punture (spilli, aghi) o alla temperatura, a un aumento della sensibilità agli stimoli. Anche se non esistono chiare indicazioni all'esame neurologico, sono relativamente comuni e caratteristici all'esordio la perdita della capacità di differenziare le sensazioni tra il caldo e il freddo, con il mantenimento della sensibilità tattile e alla luce agli arti superiori e al tronco, e la riduzione dei riflessi agli arti superiori. I sintomi motori, di solito, oscillano tra la debolezza di entità variabile alla spasticità e alla perdita dell'autonomia. Possono insorgere alterazioni della funzione vescicale e sessuale. L'eziologia della SP non è nota. La SS origina da un danno diretto al midollo o dall'ostruzione della circolazione del liquido cerebrospinale nel canale spinale, correlata a diverse condizioni: malformazione di Chiari tipo 1 (CM1) con o senza scoliosi, invaginazione della base, disturbi della neurulazione, aracnoidite postinfettiva/post-traumatica, compressione post-traumatica del canale spinale, mielomalacia postischemica/post-traumatica, oppure presenza di una cavità/fistola adiacente a un tumore intraspinale. Per definire la diagnosi sono necessari esami neurologici e la risonanza magnetica. La risonanza magnetica rappresenta la tecnica di elezione, in quanto è in grado di identificare la presenza delle cavità ri-piene di liquido all'interno del midollo spinale, con estensione orizzontale e verticale variabili, che possono comprendere il coinvolgimento di un livello superiore fino all'interessamento di tutto il midollo spinale. Le caratteristiche rilevate dalla risonanza magnetica sono simili a quelle del LCS. Il trattamento consiste nel follow-up a lungo termine e nell'intervento chirurgico, nel caso di progressivo deterioramento neurologico. La tipologia dell'intervento chirurgico viene definita dal tipo e dalla causa che ha determinato la lesione. Nella SP, lo shunt diretto tra la lesione e lo spazio subaracnoideo spinale e la cavità peritoneale o pleurica rappresenta l'unica modalità di trattamento. Nella SS, il trattamento si basa sulla correzione della causa che ha determinato la lesione e dipende signifi-

cativamente dal tipo di scelta e dall'esperienza del chirurgo. La SP tende ad avere un decorso benigno e oltre i due terzi dei pazienti non sviluppano nessun tipo di invalidità. Circa il 50% dei pazienti affetti da CM1 associata a siringomielia presentano quadri stabili dal punto di vista neurologico. Nei casi di siringomielia post-traumatica da compressione del midollo spinale, la ricostruzione del canale spinale produce risultati simili. La prognosi è peggiore nei casi in cui la sola opzione chirurgica sia lo shunt diretto della fistola, in quanto questo provoca spesso deficit neurologico e recidive. *Autore: Prof. F. Cacciola (marzo 2007)*.

Associazioni

Associazione Italiana Malformazione di Arnold-Chiari Child
AISMAC - Associazione Italiana Siringomielia e Arnold Chiari

Sitosterolemia

Vedere: Fitosterolemia

Situs ambiguus

Vedere: Situs ambiguus

Situs ambiguus

ORPHA157769

MIM: 601086

Vedere: Eterotassia

Situs inversus

Vedere: Situs inversus totalis

Situs inversus completo

Vedere: Situs inversus totalis

Situs inversus incompleto

Vedere: Situs ambiguus

Situs inversus parziale

Vedere: Situs ambiguus

Situs inversus totalis

ORPHA101063

MIM: 270100

Vedere: Eterotassia

Situs inversus viscerum completo

Vedere: Situs inversus totalis

SJS-TEN

Vedere: Necrolisi epidermica tossica

SMA

Vedere: Atrofia muscolare spinale prossimale

SMMCI

Vedere: Sindrome dell'incisivo centrale mascellare mediano solitario

Sodoku

Vedere: Febbre spirillare da morso di ratto

Solfatidosi giovanile, tipo Austin

Vedere: Mucosolfatidosi

Somatotrofinoma

ORPHA96256

MIM: 102200

Associazioni

ANIPI - Associazione Portatori Patologie Ipofisarie

Soppressione prolungata della risposta elettroretinica (PERRS)

Vedere: Bradiopsia

Sordità - acidosi tubulare - anemia

ORPHA3240

Questa sindrome è caratterizzata da progressiva calcificazione del sistema nervoso e del midollo spinale, ritardo di crescita, ritardo psicomotorio, sordità e anemia. In un paziente è stata descritta acidosi tubulare renale. È stata descritta solo in 2 pazienti appartenenti a una stessa famiglia. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sordità - anomalie della valvola mitrale - anomalie scheletriche

ORPHA3238

MIM: 157800

Questa sindrome è caratterizzata da insufficienza mitrale, sordità di conduzione, bassa statura e anomalie scheletriche (fusioni ossee delle vertebre cervicali, della catena degli ossicini e delle ossa del carpo e del tarso). È stata descritta in 3 soggetti appartenenti a un'unica famiglia. La trasmissione è probabilmente autosomica dominante, a penetranza incompleta. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sordità - anomalie delle orecchie - paralisi facciale

ORPHA3232

MIM: 124490

Questa sindrome è caratterizzata da sordità profonda di tipo conduttivo secondaria ad anomalie delle staffe, associata a malformazioni variabili dell'orecchio esterno e paralisi facciale. È stata descritta in 3 fratelli e nella loro madre. La trasmissione è autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sordità - atrofia ottica - demenza

ORPHA3213

MIM: 311150

Questa sindrome è una malattia degenerativa generalizzata del sistema nervoso centrale, caratterizzata da ipoacusia neurosensoriale a insorgenza nell'infanzia, seguita da atrofia progressiva del nervo ottico con perdita della vista nell'adolescenza e da demenza progressiva nella vita adulta. È stata descritta in 3 pazienti (un ragazzo e le sue due zie materne). Verosimilmente, la trasmissione è recessiva legata all'X. Una mutazione nel gene TIMM8A (localizzato sul cromosoma Xp22) è stata dimostrata in un paziente. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della sindrome di Mohr-Tranebjaerg (gene TIMM8A)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Sordità - displasia epifisaria - bassa statura

ORPHA3218

MIM: 601351

Questa sindrome è caratterizzata da sordità neurosensoriale, bassa statura, displasia epifisaria femorale, ernia ombelicale e inguinale e ritardo dello sviluppo (ritardo della crescita e lieve deficit cognitivo). È stata descritta in 2 fratelli figli di genitori consanguinei, che presentavano anche alcuni dismorfismi (faccia triangolare, mento appuntito) e ostruzione bilaterale dei dotti lacrimali. Questa sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sordità - diverticolosi - neuropatia

ORPHA3217

MIM: 221400

Questa sindrome è caratterizzata da sordità neurosensoriale progressiva, neuropatia sensitiva progressiva e anomalie gastrointestinali (perdita progressiva della mobilità gastrica, diverticolosi del piccolo intestino). È stata descritta in 5 pazienti (3 sorelle in una famiglia e 2 sorelle nate da genitori consanguinei in un'altra famiglia). La biopsia dei nervi periferici ha rivelato una demielinizzazione. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sordità - insensibilità familiare delle ghiandole salivari all'aldosterone

ORPHA3225

Questa sindrome è caratterizzata da sordità neurosensoriale bilaterale, da moderata a grave, e insensibilità delle ghiandole salivari all'aldosterone, che causa iposodiemia. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sordità - ipogonadismo

ORPHA90646

MIM: 304350

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra la sordità mista congenita con ingorgo perilinfatico ("gusher syndrome" o DFN3; si veda questo termine), ipogonadismo e disturbi comportamentali. È stata descritta in 5 pazienti maschi consanguinei. La trasmissione sembra essere recessiva legata all'X e in uno dei pazienti è stata individuata una microdelezione che comprende il gene POU3F4 (locus DFN3). Questo suggerisce che la malattia sia una sindrome da delezione di geni contigui. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sordità - ipoplasia dello smalto - anomalie ungueali

ORPHA3220

MIM: 234580

Questa sindrome è caratterizzata da ipoacusia neurosensoriale, ipoplasia generalizzata dello smalto dei denti permanenti, con dentizione primitiva normale e difetti ungueali (linee di Beau e leuconichia). Sono stati descritti meno di 10 pazienti. Si trasmette come carattere autosomico recessivo. Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Sordità - ipospadia - sinostosi dei metacarpi e dei metatarsi

ORPHA3224

Questa sindrome è caratterizzata da sordità neurosensoriale, sinostosi bilaterale dei IV-V metacarpi e metatarsi, anomalie genitali (ipospadia nei maschi), ritardo psicomotorio e anomalie dei dermatoglifi. È stata descritta in 2 soggetti non consanguinei. In entrambi erano presenti dismorfismi facciali (fronte prominente, orecchie anomale, asimmetria della faccia e bocca aperta). *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sordità - linfedema - leucemia

ORPHA3226

Questa sindrome è caratterizzata da sordità neurosensoriale, mutismo, linfedema precoce degli arti inferiori e anomalie ematologiche (leucemia mieloblastica acuta, citopenia). È stata descritta in meno di 10 persone appartenenti a un'unica famiglia su 2 generazioni. La modalità di trasmissione non è stata ancora stabilita con esattezza, ma è probabilmente autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (dicembre 2006)*.

Associazioni

Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili
Libera Associazione "SOS Linfedema"
FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica
ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Sordità mista con Gusher perilinfatico legata all'X

Vedere: Sindrome di Gusher

Sordità mista neurosensoriale e conduttiva legata all'X

Vedere: Sindrome di Gusher

Sordità - nefropatia di Alport

Vedere: Sindrome di Alport

Sordità neurosensoriale - incanutimento precoce - tremore essenziale

ORPHA66633

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra ipoacusia neurosensoriale, incanutimento precoce e tremore essenziale nella vita adulta. È stata descritta in 3 pazienti non

correlati. Altre persone nelle tre famiglie presentavano questi segni in forma diversamente espressa. La sindrome sembra trasmessa come carattere autosomico dominante a penetranza incompleta, ma il gene-malattia non è stato ancora identificato. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sordità neurosensoriale isolata, autosomica dominante, tipo DFNA

Vedere: Sordità neurosensoriale non sindromica, autosomica dominante, tipo DFNA

Sordità neurosensoriale isolata, autosomica recessiva, tipo DFNB

Vedere: Sordità neurosensoriale non sindromica, autosomica recessiva, tipo DFNB

Sordità neurosensoriale mitocondriale isolata

Vedere: Sordità neurosensoriale mitocondriale non sindromica

Sordità neurosensoriale mitocondriale non sindromica

ORPHA90641

MIM: 221745

Laboratori

Diagnosi molecolare della sordità mitocondriale, non sindromica

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. CARROZZI Marco, Dr. SEVERINI Giovanni Maria

Diagnosi molecolare della sordità isolata, a trasmissione mitocondriale (geni MTRNR1, MTT51)

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connessine 26 e 30 (GJB6-D13S80) e a mutazioni del DNA mitocondriale

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
Dr. PRIMIGNANI Paola

Diagnosi molecolare della sordità isolata, a trasmissione mitocondriale

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connessine 26 e 30 (geni GJB2 e GJB6) e alle mutazioni del DNA mitocondriale (gene MT-RNR1)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI
Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare della sordità isolata, a trasmissione mitocondriale

Ospedale Santa Chiara, PISA
Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della sordità mitocondriale (gene MTRNR1)

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della sordità isolata, a trasmissione mitocondriale (geni A1555G e A7445G)

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE
Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi molecolare della sordità isolata, a trasmissione mitocondriale

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO
Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi molecolare della sordità ereditaria (geni CX26, CX30, OTOF, DNA mitocondriale)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi molecolare della sordità mitocondriale non sindromica

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)
Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi molecolare della sordità isolata, a trasmissione mitocondriale

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Sordità neurosensoriale non sindromica, autosomica dominante, tipo DFNA

ORPHA90635

MIM: 124900

Laboratori

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connessine 26 e 30 (geni GJB2 e GJB6)

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA
Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connessine 26 e 30 (geni GJB6, GJB2)

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. MORGUTTI Marcello, Dr. PECILE Vanna

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alla connessina 26

BIOS S.p.A., ROMA
Dr. D'AMBROSIO Anna, Pr. PERUZZI Giovanni

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connessine (geni GJA1, GJB6, GJB2)

Ospedali Galliera, GENOVA
Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connessine 26 e 30 (GJB6-D13S80) e a mutazioni del DNA mitocondriale

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
Dr. PRIMIGNANI Paola

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alla connessina 26

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede Bicocca, MILANO
Dr. GARAVAGLIA Barbara, Dr. ZEVIANI Massimo

Diagnosi molecolare della sordità da connessina 26 (CX26)

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO
Dr. SIRONI Francesca

Diagnosi molecolare della sordità mitocondriale e della sordità non sindromica legata alle connessine 26 e 30

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO
Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata ad anomalie della connessina 26 (gene CX26)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA
Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alla connessina 26 (gene CX26)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. ARBUSTINI Eloisa

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26, 30 e 31

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine (geni COCH, CX30, CX26)

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare della sordità neurosensoriale (connesina 26)

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI

Pr. PALKA Giandomenico, Pr. STUPPIA Liborio

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26 e 30 (geni GJB2 e GJB6)

Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie" - Azienda Sanitaria di Matera (ASM), MATERA

Dr. CASCONI Agostino, Dr. DELL'EDERA Domenico

Diagnosi molecolare della sordità genetica

Tecnobios Prenatale S.r.l., BOLOGNA

Dr. RESTUCCIA Antonino

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26, 30, 31 e 43 (geni Cx26, Cx30, Cx31, Cx43)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alla connesina 26

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alla connesina 26

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA

Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alla connesina 26

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26, 30 e 31

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alla connesina 26

USI S.p.A., ROMA

Dr. BARBARO Antonio Salvatore

Diagnosi molecolare delle sordità non sindromica legata alle connesine 26 e 30

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA

Pr. BARLATI Sergio, Dr. MARCHINA Eleonora

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26 (GJB2) e 30 (GJB6)

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi molecolare della sordità, non sindromica, dovuta ad anomalia della connesina 26 (gene GJB2)

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)

Dr. CAPONE Lucia

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alla connesina 26

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26 e 30

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica dovuta ad anomalie della connesina 26

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA

Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica dovuta ad anomalie della connesina 26

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. ANGIUS Antonella, Pr. FURBETTA Mario

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica (connesine 26 e 30)

Azienda Ospedaliera "Monteluce Silvestrini", PERUGIA

Pr. DONTI Emilio, Dr. PRONTERA Paolo

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica dovuta ad anomalie delle connesine 26 e 30 (geni GJB2 e GJB6)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26 e 30 (geni GJB2, GJB6)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Sordità neurosensoriale non sindromica, autosomica recessiva, tipo DFNB

ORPHA90636

MIM: 220290

Laboratori**Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26 e 30 (geni GJB2 e GJB6)**

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA

Dr. MANTOVANI Vilma, Pr. ROMEO Giovanni, Dr. ROSSI Cesare

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26 e 30 (geni GJB6, GJB2)

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE

Dr. MORGUTTI Marcello, Dr. PECILE Vanna

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alla connesina 26

BIOS S.p.A., ROMA

Dr. D'AMBROSIO Anna, Pr. PERUZZI Giovanni

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine (geni GJA1, GJB6, GJB2)

Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica, tipo DNFB1

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)

Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26 e 30 (GJB6-D13S80) e a mutazioni del DNA mitocondriale

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Dr. PRIMIGNANI Paola

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alla connesina 26

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede Bicocca, MILANO

Dr. GARAVAGLIA Barbara, Dr. ZEVIANI Massimo

Diagnosi molecolare della sordità da connesina 26 (CX26)

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico, MILANO

Dr. SIRONI Francesca

Diagnosi molecolare della sordità mitocondriale e della sordità non sindromica legata alle connesine 26 e 30

Ospedale Niguarda Ca' Granda, MILANO

Dr. PATROSSO Maria Cristina, Dr. PENCO Silvana

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata ad anomalie della connessina 26 (gene CX26)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA

Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alla connessina 26 (gene CX26)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA

Pr. ARBUSTINI Eloisa

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26, 30 e 31

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26 e 30 (geni GJB2 e GJB6)

e alle mutazioni del DNA mitocondriale (gene MT-RNR1)

Ospedale Regionale per le Microcitemie, CAGLIARI

Dr. MURRU Stefania, Pr. ROSATELLI Maria Cristina

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine (geni COCH, CX30, CX26)

Ospedale Santa Chiara, PISA

Dr. SIMI Paolo

Diagnosi molecolare di sordità neurosensoriale (connessina 26)

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI

Pr. PALKA Giandomenico, Pr. STUPPIA Liborio

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26 e 30 (geni GJB2 e GJB6)

Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie" - Azienda Sanitaria di Matera (ASM), MATERA

Dr. CASCONI Agostino, Dr. DELL'EDERA Domenico

Diagnosi molecolare della sordità genetica

Tecnobios Prenatale S.r.l., BOLOGNA

Dr. RESTUCCIA Antonino

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26, 30, 31 e 43 (geni Cx26, Cx30, Cx31, Cx43)

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA

Pr. FERLINI Alessandra

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alla connessina 26

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alla connessina 26

Laboratorio Genetica Medica Artemisia, ROMA

Dr. MESORACA Alvaro

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alla connessina 26

Laboratorio Genoma, ROMA

Dr. FIORENTINO Francesco

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26, 30 e 31

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA

Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. NERI Giovanni, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi molecolare della sordità di percezione non sindromica recessiva, DFNB (gene GJB2)

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. TORRENTE Isabella

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica, legata alla connessina 26 (DFNB1)

Istituto di Diagnostica Clinica Proda, ROMA

Dr. FREZZA Katia, Dr. SABBADINI Guglielmo, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alla connessina 26

USI S.p.A., ROMA

Dr. BARBARO Antonio Salvatore

Diagnosi molecolare delle sordità non sindromica legata alle connesine 26 e 30

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA

Pr. BARLATI Sergio, Dr. MARCHINA Eleonora

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26 (GJB2) e 30 (GJB6)

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE

Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI

Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi molecolare della sordità, non sindromica, dovuta ad anomalia della connessina 26 (gene GJB2)

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)

Dr. CAPONE Lucia

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alla connessina 26

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26 e 30

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. CARUSO Sebastiano, Dr. MAURO Salvatore

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica dovuta ad anomalie della connessina 26

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA

Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Diagnosi molecolare della sordità neurosensoriale autosomica recessiva

IRCCS OASI Maria Santissima, TROINA (EN)

Dr. CALÌ Francesco, Pr. ROMANO Valentino

Diagnosi molecolare della sordità ereditaria (geni CX26, CX30, OTOF, DNA mitocondriale)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE

Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica dovuta ad anomalie della connessina 26

Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, PERUGIA

Dr. ANGIUS Antonella, Pr. FURBETTA Mario

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica (connesine 26 e 30)

Azienda Ospedaliera "Monteluze Silvestrini", PERUGIA

Pr. DONTI Emilio, Dr. PRONTERA Paolo

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica dovuta ad anomalia delle connesine 26 e 30 (geni GJB2 e GJB6)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. HLADNIK Uros

Diagnosi molecolare della sordità non sindromica legata alle connesine 26 e 30 (geni GJB2, GJB6)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Diagnosi molecolare della sindrome EVA (gene SLC26A4)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA

Dr. MURGIA Alessandra, Pr. ZACCHELLO Franco

Diagnosi genetica preconcezionale sul primo globulo polare (analisi dei microsatelliti)

Policlinico Universitario di Padova, PADOVA

Pr. FORESTA Carlo, Dr. VINANZI Cinzia, Dr. ZUCCARELLO

Daniela

Sordità - resistenza all'ormone tiroideo

Vedere: Resistenza generalizzata all'ormone tiroideo

Sordità-ritardo mentale, tipo Martin-Probst

ORPHA85321

MIM: 300519

Questa sindrome è caratterizzata da sordità bilaterale grave, ritardo mentale, ernia ombelicale e anomalie dei dermatoglifi. È stata descritta in 3 uomini su 3 generazioni della stessa famiglia, in associazione con lievi dismorfismi facciali (telangeectasie, ipertelorismo, anomalie dei denti e setto nasale largo). In alcuni pazienti erano presenti bassa statura, pancitopenia, microcefalia e anomalie genitourinarie e renali. La trasmissione è recessiva legata all'X e il gene-malattia è stato localizzato sulla regione q1-q21 del cromosoma X. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sordità - vitiligine - acalasia

ORPHA3239

MIM: 221350

Questa sindrome è caratterizzata dall'associazione tra sordità, bassa statura, vitiligine, atrofia muscolare e acalasia. È stata descritta in due fratelli (fratello e sorella) nati da genitori cugini di primo grado. È probabile una trasmissione autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sorriso invertito - vescica nefropatica occulta

Vedere: Sindrome di Ochoa

Spasmi infantili

Vedere: Sindrome di West

Spasticità - ritardo mentale

ORPHA3175

Questa sindrome è caratterizzata da epilessia mioclonica associata a spasticità generalizzata e ritardo mentale. È stata descritta in 6 maschi su 2 generazioni della stessa famiglia. La trasmissione è recessiva legata all'X. La sindrome è dovuta alle mutazioni nel gene ARX (aristaless-related homeobox, Xp22.13). *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

SPG

Vedere: Paraplegia spastica familiare

SPG10

Vedere: Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 10

SPG13

Vedere: Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 13

SPG17

Vedere: Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 17

SPG3A

Vedere: Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 3

SPG4

Vedere: Paraplegia spastica, autosomica dominante, tipo 4

SPG7

Vedere: Paraplegia spastica, autosomica recessiva, tipo 7

Spina bifida

ORPHA823

MIM: 182940

La spina bifida è il difetto del tubo neurale più comune. Il tubo neurale è la struttura embrionale da cui si sviluppano il cervello e il midollo spinale. La spina bifida, spesso definita spina bifida aperta, coinvolge la colonna vertebrale e, talvolta, il midollo spinale. La spina bifida aperta è dovuta alla mancata chiusura della porzione posteriore delle vertebre, associata a difetti del midollo spinale di diversa gravità. Si può formare una tasca a livello della cute, che contiene solo le meningi (meningocele) o anche il midollo spinale (mielomeningocele). Di solito il difetto si localizza a livello della porzione lombare o sacrale della colonna vertebrale e coinvolge 2 o 3 vertebre, occasionalmente anche più. Le conseguenze del difetto sono la paraplegia (paralisi degli arti inferiori), l'idrocefalo, la malformazione di Arnold-Chiari (secondaria alla lesione della colonna vertebrale durante lo sviluppo fetale), l'incontinenza urinaria e ano-rettale. La gravità dei segni clinici varia considerevolmente in rapporto al livello e all'estensione della lesione. In Francia, la frequenza della spina bifida è 0,5/1.000 persone. In Europa, la frequenza è 5/10.000 nati (inclusi i nati vivi, i nati morti e le interruzioni di gravidanza secondarie alla diagnosi prenatale del difetto). Nei bambini affetti la chirurgia è palliativa e consiste in una derivazione ventricolo-peritoneale in caso di idrocefalo. La gestione dei pazienti più grandi è maggiormente complicata. Il difetto ha un'eziologia multifattoriale. Diversi studi hanno dimostrato che l'assunzione giornaliera di acido folico, una vitamina del gruppo B, prima e durante le prime settimane di gravidanza, riduce il rischio di difetti del tubo neurale (compresa la spina bifida). La spina bifida può essere diagnosticata nella vita fetale con l'ecografia della colonna vertebrale fetale. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2005)*.

Associazioni

ASBI - Associazione Spina Bifida Italia

ASBIN - Associazione per la Spina Bifida ed Idrocefalo Ni-guarda - ONLUS

FAISBI - Federazione delle Associazioni Italiane Spina Bifida e Idrocefalo

Spondiloartrite anchilosante

ORPHA825

MIM: 106300

La spondiloartrite anchilosante (SA) è una delle malattie comprese nella più generale definizione di "spondiloartropatie", che comprende: l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica, il morbo di Crohn, la rettocolite emorragica e alcune forme di artrite cronica giovanile. In Europa, la prevalenza varia tra 0,2 e l'1% nell'intera popolazione, suggerendo che di fatto si tratta di una patologia non rara. La diagnosi è tuttavia difficile. I sintomi principali sono il dolore da infiammazione della colonna, con ridotta mobilità secondaria e ridotta espansione della gabbia toracica. La diagnosi si basa sia sui segni clinici che su quelli radiologici (sacroileite) e sulla presenza dell'antigene HLA-B27 (susceptibilità genetica). I farmaci antinfiammatori non steroidei e la fisioterapia costituiscono il trattamento di elezione. Nei casi di grave refrattarietà, gli agenti anti-TNF (tumor necrosis factor) sono molto promettenti. *Autore: Prof. M. Dougados (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Spondiloartropatia giovanile

Vedere: Artrite associata a entesite

Sprue non tropicale secondaria

Vedere: Malattia di Whipple

Statura bassa - sequenza di Pierre Robin - schisi mascellare - piedi torti - anomalie delle mani

Vedere: Sindrome di Richieri Costa-Pereira

Statura bassa - sindrome di Pierre Robin - schisi mascellare - piedi torti - anomalie delle mani

Vedere: Sindrome di Richieri Costa-Pereira

Steatocistoma - denti neonatali

ORPHA3184

MIM: 184510

Questa sindrome è caratterizzata da steatocistomi multipli generalizzati e da denti neonatali. È stata descritta in una famiglia Cinese di cinque generazioni con 21 soggetti affetti. La stessa condizione è stata osservata anche in un altro caso sporadico. Si ritiene che la trasmissione sia autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Steatoepatite non alcolica

ORPHA33271

MIM: 228100

I pazienti che presentano cronicamente concentrazioni di enzimi epatici moderatamente elevate e che non hanno una diagnosi dopo indagini cliniche, biochimiche e radiologiche, hanno probabilmente una steatoepatite non alcolica o NASH. Quest'ipotesi è anche suffragata dalla presenza di obesità, iperglicemia e parenchima epatico iperecogeno. La diagnosi può essere fatta solo attraverso l'esame istologico, esaminando una biopsia del fegato contenente le lesioni che suggeriscono un consumo di etanolo, in un paziente il cui consumo di alcol è settimanalmente inferiore a 40 g. NASH è una malattia comune, con una prevalenza intorno all'1% nella popolazione generale, simile a quella dell'epatite C. La storia naturale ha bisogno di essere ancora studiata, ma non è necessariamente benigna: la cirrosi criptogenica rappresenta probabilmente lo stadio finale di un consistente numero dei pazienti con NASH. Il trattamento consiste nella perdita di peso, nei pazienti in sovrappeso, nella correzione delle disfunzioni biochimiche, come l'iperglicemia e l'iperlipidemia, e, se necessario, nella rimozione dell'eccesso di ferro. La vitamina E e/o l'acido ursodesossicolico possono essere d'aiuto, ma tali terapie dovrebbero essere prescritte all'interno di sperimentazioni cliniche, dato che la loro efficacia è tuttora incerta. *Autore: Dott. J.F. Dufour (febbraio 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Stenosi congenita delle vene polmonari

ORPHA3188

La stenosi congenita delle vene polmonari (PV) è un'entità eterogenea, che comprende la stenosi di un'unica PV, normalmente posizionata, e l'ostruzione delle PV associata all'anomalia totale della connessione venosa polmonare. La stenosi congenita o atresia di una PV è un'anomalia rara, presente nello 0,5% delle autopsie sui bambini. Può manifestarsi come una lesione isolata o si associa ad altre malformazioni cardiache (oltre il 50% dei casi). In tutti i casi di stenosi delle PV, congenita o acquisita, la lesione è progressiva e comprende il restringimento di uno o più PV, a livello del loro sbocco nell'atrio sinistro, o l'ipoplasia con restringimento delle porzioni intra o extrapolmonari, a distanza variabile. Più spesso, sono interessate tutte le

PV di un polmone, che causano ipertensione polmonare (PH) e ipertensione arteriosa polmonare (PAH) secondaria. Viceversa, la lesione di una sola PV può anche non causare ipertensione polmonare. Nel caso di PH e di PAH, nella prima infanzia si manifestano gravi sintomi di edema polmonare, compresa la dispnea, la tachipnea, le infezioni polmonari ricidivanti, l'emottisi e, nei casi più gravi, la cianosi e i segni di scompenso cardiaco destro. L'eziologia della stenosi congenita o atresia della PV è una stenosi fibrosa. La stenosi acquisita delle PV può essere dovuta a pericardite restrittiva, mediastinite, tubercolosi, tumori ostruttivi, oppure può essere secondaria ai processi cicatriziali da intervento chirurgico. L'angiocardigrafia permette di identificare l'anatomia precisa della stenosi delle PV. In assenza di una correzione chirurgica, i pazienti con stenosi importante di tutte o della maggior parte delle PV muoiono prima di aver raggiunto la maturità e spesso anche molto prima. La prognosi è infausta quando il 50% delle PV sono stenotate. *Autore: Dott. H. Hövels-Gürich (marzo 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Stenosi fissa sottoaortica

ORPHA3092

MIM: 271950

La stenosi fissa sottoaortica (FSS) consiste in una ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, al di sotto della valvola aortica. Il quadro anatomico della lesione cardiaca comprende la stenosi discreta sottoaortica membranosa fissa (DMSS), la stenosi discreta sottoaortica fibromuscolare (DFSS), la stenosi sottoaortica "a tunnel" (TSS). La DFSS e la TSS sono spesso più gravi, rispetto alla DMSS. Circa 8-20% dei pazienti con ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro è affetto da FSS. La stenosi sottoaortica si può presentare in associazione con altre lesioni cardiache e con l'ostruzione dell'arco aortico, da interruzione dell'arco o da coartazione; le lesioni comprendono i difetti del setto interventricolare e il malallineamento del setto a livello del tratto di efflusso, con spostamento nel tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, il ventricolo destro a doppia uscita (anomalia di Taussing-Bing) e il difetto del setto atrioventricolare, con posizionamento anomalo della valvola mitrale. La stenosi sottoaortica è una delle lesioni del complesso di Shone (coartazione dell'aorta, valvola mitrale a paracadute, anello sopravvalvolare stenotante sulla valvola mitrale). In oltre il 20% dei pazienti, la valvola aortica è anomala (stenosi valvolare, piccolo anello aortico, valvola bicuspidale); la membrana sottoaortica è occasionalmente adesa a una delle cuspidi valvolari della valvola aortica e mitrale: questo può interferire con la funzione della valvola, producendo un'insufficienza di medio grado. Le anomalie morfologiche del tratto di efflusso del ventricolo sinistro causano uno stato anomalo di stress e hanno una predisposizione genetica, che esita nella proliferazione delle cellule fibrose nel tratto di efflusso (con alto rischio di ricorrenza). Il metodo migliore per diagnosticare la stenosi sottoaortica è l'ecocardiografia transesofagea, che evidenzia il tratto di efflusso del ventricolo sinistro nella proiezione a 110°, rispetto all'asse longitudinale craniocaudale. Il trattamento chirurgico oggi disponibile viene considerato di solito sicuro e efficace, anche se sussistono dubbi sui risultati a lungo termine, in presenza di anomalie della valvola aortica. La resezione della sporgenza fibromuscolare secondo Konno, le operazioni di Konno-modificato e Ross-Konno sono tecniche utilizzate in tutto il mondo. *Autore: Dott. Hauser (gennaio 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Stenosi polmonare - brachitefalangismo - calcificazione delle cartilagini

Vedere: Sindrome di Keutel

Stenosi polmonare - macchie caffè-latte

Vedere: Sindrome di Watson

Stenosi sopralvalvolare dell'aorta

ORPHA3193

MIM: 185500

La stenosi sopralvalvolare dell'aorta (SSVA) è caratterizzata da un restringimento del lume dell'aorta (in prossimità della sua origine) o di altre arterie (rami dell'arteria polmonare, arterie coronarie). Il restringimento dell'aorta o dei rami polmonari può ostacolare il flusso ematico, provocando un soffio al cuore e un'ipertrofia ventricolare (in caso di coinvolgimento dell'aorta). Il restringimento è dovuto all'ispessimento delle pareti arteriose e non si associa ad aterosclerosi. L'incidenza della SSVA è stimata in circa 1/25.000 nati e la prevalenza media nella popolazione generale è di 1/7.500. La sintomatologia clinica della SSVA comprende il soffio sistolico eiettivo e, in alcuni casi, una pressione arteriosa più bassa nel braccio sinistro, rispetto al destro. L'ecocardiogramma può rilevare i segni di un disturbo della ripolarizzazione a riposo e/o segni ischemici dopo prova da sforzo. La SSVA è causata da una mutazione nel gene dell'elastina (ELN), localizzato sul cromosoma 7q11.23. In quasi tutti i casi, le mutazioni di ELN interrompono la sintesi proteica, provocandone un deficit di produzione. La malattia è sporadica o familiare. Nei casi familiari è trasmessa come carattere autosomico dominante con penetranza incompleta ed espressività variabile tra i membri della stessa famiglia. La SSVA può fare parte della sindrome di Williams-Beuren (si veda questo termine), dovuta ad una microdelezione della regione 7q11.23, che coinvolge il gene dell'elastina e molti altri geni contigui. Il riscontro del soffio sistolico indirizza verso l'esecuzione di altri esami cardiologici, che possono documentare l'ipertrofia ventricolare. L'elettrocardiogramma può suggerire un progressivo restringimento "a clessidra" dell'aorta e/o del lume delle arterie polmonari, tipico della SSVA. L'angiografia con cateterizzazione arteriosa retrograda del femore consente di effettuare una diagnosi più precisa. Tuttavia, l'esame può essere rischioso quando la stenosi è grave; perciò, in questi casi, è preferibile la scansione. La SSVA associata alla sindrome di Williams-Beuren è identica alla SSVA isolata; tuttavia la sindrome di Williams-Beuren si associa anche a facies caratteristica, disturbi del comportamento e ipercalcemia. Nelle famiglie affette da SSVA, il carattere progressivo della malattia rende essenziale identificare i portatori della mutazione per inserirli in un programma di follow-up. L'ecografia prenatale può rilevare una stenosi sopralvalvolare polmonare o aortica. Si raccomanda un follow-up regolare (ogni 6 mesi per i neonati e ogni anno per i bambini), per monitorare l'evoluzione della stenosi, che può essere anche rimossa chirurgicamente. L'intervento chirurgico è indicato solo per le stenosi gravi. *Autori: Dott. S. Di Filippo e Dott. P. Bouvagnet (Febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Stenosi subaortica ipertrofica familiare isolata

Vedere: Cardiomiopatia ipertrofica familiare isolata

Stenosi subaortica ipertrofica idiopatica o familiare

Vedere: Cardiomiopatia ipertrofica familiare isolata

Stenosi subaortica ipertrofica primitiva

Vedere: Cardiomiopatia ipertrofica familiare isolata

Stenosi valvolare polmonare congenita

ORPHA3189

MIM: 265500

La stenosi della valvola polmonare congenita è definita come un'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro a setto ventricolare intatto. La forma classica è caratterizzata dalla fusione delle commissure che formano un apice membranoso perforato da un orifizio di diametro variabile. Nel 10% dei casi, la valvola polmonare è displastica, spessa e scarsamente mobile. La diagnosi viene in genere posta con l'indagine ecocardiografica. Le stenosi atipiche si osservano soprattutto nelle sindromi polimalformative, come la sindrome di Noonan, la rosolia congenita, la sindrome LEOPARD. Sono responsabili dell'8-10% delle cardiopatie congenite. Lo spettro dei sintomi dipende largamente dal grado di ostruzione valvolare oscillando tra la minima ostruzione diagnosticata casualmente alla atresia quasi completa della valvola evidenziata precocemente in epoca neonatale. Non sono noti i meccanismi embriologici responsabili di questa anomalia. È improbabile che l'anomalia sia dovuta a uno sviluppo anomalo dei cuscinetti endocardici, in quanto le valvole aortiche e polmonari hanno un'origine comune. È più probabile che sia dovuta a endocardite fetale. La presa in carico dipende soprattutto dalla presentazione clinica del paziente e varia da un semplice monitoraggio ecocardiografico a una presa in carico più completa. *Autore: Dott. Y. Boudjemline (dicembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Sterilità maschile da delezione dell'Y

Vedere: Delezione parziale del cromosoma Y

Sterilità nei maschi da delezioni del cromosoma Y

Vedere: Delezione parziale del cromosoma Y

Stomatocitosi ereditaria con emazie disidratate

ORPHA3202

MIM: 194380

La stomatocitosi ereditaria con emazie disidratate (DHS) è una rara anemia emolitica congenita (circa 1 famiglia ogni 50.000), a eredità dominante. È di solito ben compensata (anemia moderata, aumento dei reticulociti). Lo striscio di sangue mostra una percentuale variabile di stomatociti. L'associazione tra macrocitosi e aumento della concentrazione cellulare media di emoglobina evoca la DHS. L'evoluzione a lungo termine è compromessa dalle comuni complicanze dell'iperemolisi: i calcoli biliari, il sovraccarico di ferro, che tende a essere precoce e grave. La diagnosi definitiva si basa sulla deviazione a sinistra del gradiente osmotico della curva di ektacitometria e la particolare termodipendenza in vitro della perdita di cationi monovalenti resistenti all'ouabaina e alla bumetanide. La splenectomia è perentoriamente controindicata nella DHS, perché si associa quasi inevitabilmente a complicazioni tromboemboliche. La DHS fa parte di una sindrome pleiotropica che si estrinseca con sintomi non strettamente ematologici, comprendendo la pseudoiperkaliemia e l'edema preperinatale. Mentre la DHS e la pseudoiperkaliemia sono sintomi che durano tutta la vita, l'edema si risolve spontaneamente prima o subito dopo la nascita. Tutti questi sintomi possono essere trattati. È stato mappato un gene della DHS, sul cromosoma 16q23-q24. È probabilmente coinvolto anche un secondo gene. *Autore: Prof. J. Delaunay (ottobre 2003)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica e molecolare della stomatocitosi ereditaria con emazie disidratate (gene SLC4A1)

CEINGE - Centro di Ricerca per l'Ingegneria Genetica, NAPOLI Pr. IOLASCON Achille

Stomatocitosi ereditaria con emazie iperidratate

ORPHA3203

MIM: 185000

La stomatocitosi ereditaria con emazie iperidratate (OHSt) è una malattia caratterizzata dalla permeabilità della membrana degli eritrociti ai cationi monovalenti, che è caratterizzata clinicamente da anemia emolitica. L'OHSt è molto rara; sono stati osservati solo 7 casi. La malattia ha esordio nel periodo neonatale o nella prima infanzia con anemia emolitica, che può richiedere trasfusioni di sangue. Sono presenti splenomegalia e/o epatosplenomegalia. Il decorso della malattia è contraddistinto dalle caratteristiche complicazioni dell'anemia emolitica (litiassi biliare) e, eccezionalmente, dalla marcata tendenza al sovraccarico di ferro. L'OHSt viene trasmessa come carattere autosomico dominante e le mutazioni de novo sono abbastanza comuni. Nella maggior parte dei casi, l'OHSt è dovuta alle mutazioni del gene RHAG (6p21-qter), che codifica per la componente glicoproteica associata al complesso Rh. La diagnosi si basa sul riscontro di un marcato spostamento verso destra della curva del gradiente osmotico all'ektacitometria, che indica la presenza di eritrociti iperidratati, e sulla diminuzione della resistenza osmotica, associata alla perdita dei cationi monovalenti, rispetto ai controlli, e a un brusco aumento della loro perdita con l'abbassarsi della temperatura. Gli strisci di sangue mostrano una percentuale elevata di stomatociti tipici. È presente macrocitosi, diminuzione della concentrazione cellulare media di emoglobina (MCHC) e aumento del numero dei reticolociti. L'elettroforesi mostra che la stomatina, una proteina di membrana, è assente o presente solo a bassi livelli. La diagnosi differenziale si pone con la forma più comune della stomatocitosi ereditaria, la stomatocitosi ereditaria con emazie disidratate e con la criodrocitosi ereditaria con stomatina ridotta (si vedano questi termini). Il trattamento si basa sulle emotrasfusioni, quando necessarie, e sulla gestione della litiassi biliare e del sovraccarico di ferro. La splenectomia è controindicata nei pazienti affetti da OHSt, in quanto può provocare complicazioni tromboemboliche venose. Se la presa in carico delle complicazioni è buona, la prognosi è altrettanto buona. *Autore: Prof. J. Delaunay (ottobre 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Struma di Hashimoto

ORPHA855

MIM: 140300

Associazioni

APAI - Associazione Patologie Autoimmuni Internazionale

Stuccocheratosi

ORPHA830

La stuccocheratosi è una patologia caratterizzata da papule cheratotiche benigne, che compaiono sulle regioni distali degli arti inferiori. Si tratta di una condizione non ereditaria che, generalmente, colpisce persone di età avanzata. L'eziologia non è nota. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

SUNDS

Vedere: Sindrome di Brugada

Suscettibilità mendeliana alle infezioni micobatteriche

ORPHA748

MIM: 209950

La vaccinazione con il bacillo di Calmette-Guerin o micobatterio atipico può causare un'infezione in pazienti con difetto immunitario genetico o acquisito. Queste infezioni idiopatiche colpiscono bambini o adulti peraltro sani (non manifestano nessun'altra infezione opportunistica se non le salmonellosi non addominali). La predisposizione al micobatterio è denominata da una suscettibilità mendeliana ai micobatteri poco virulenti, come il bacillo di Calmette-Guerin (BCG) o il micobatterio ambientale non tubercolare (NTM). È una sindrome fenotipicamente eterogenea. Il quadro clinico dei bambini affetti presenta uno spettro continuo, dalle infezioni locali ricorrenti da NTM fino alle infezioni disseminate e letali da BCG. Mutazioni diverse in quattro geni (IFNGR1, IFNGR2, IL12B, IL12RB1) determinano eterogeneità allelica e non allelica, che innescano otto condizioni cliniche diverse, con una via patogenetica comune, consistente in un'alterazione dell'immunità mediata dall'interferone gamma (IFN-gamma). La gravità del fenotipo clinico dipende dal genotipo. Un deficit completo dell'interleuchina (IL-12) o del suo recettore (IL-12R subunità b1), o il deficit parziale del IFN-gamma-R1 e IFN-gamma-R2, generalmente causano infezioni curabili, con esordio in varie età. La terapia antibiotica associata ad IFN-gamma, quando necessario, può essere efficace. Un deficit completo di IFN-gamma-R1 e IFN-gamma-R2 predispone a violente infezioni nella prima infanzia, con scarsa risposta alla terapia antibiotica e all'IFN-gamma. Una tempestiva differenziazione tra il deficit completo di IFN-gamma-R1 e IFN-gamma-R2 e gli altri difetti costituisce perciò un passo diagnostico fondamentale nella programmazione clinica del paziente. La prevalenza dell'infezione idiopatica da BCG in Francia è stata stimata in almeno 1 caso per 2 milioni di bambini vaccinati. *Autore: Dott. J.L. Casanova (ottobre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).



Tachiaritmia atriale con intervallo PR corto

ORPHA844

MIM: 108950

Associazioni

GECA - Associazione Giovani e Cuore Aritmico - ONLUS

Tachicardia atriale caotica

ORPHA3282

Si tratta di una rara alterazione del ritmo sopraventricolare, che interessa soprattutto i neonati e i lattanti prima dei 6 mesi, con cuore sano. Meno comunemente, questa tachicardia può avere un esordio a tutte le età, nei bambini affetti da una cardiopatia congenita o secondariamente a un intervento a cuore aperto. Non è noto il meccanismo patogenetico. La malattia può essere riconosciuta con varie modalità: a seguito del riscontro di una semplice irregolarità del ritmo cardiaco, all'auscultazione o successivamente al rilievo di una insufficienza cardiaca grave. La diagnosi è semplice ed è effettuata con l'elettrocardiogramma (ECG), che mostra un'attività atriale polimorfa (almeno tre morfologie delle onde P) rapida e irregolare; la conduzione atrioventricolare può essere variabile e possono osservarsi anche quadri di blocco di branca. Le forme rapide, prolungate e mal tollerate devono essere trattate con farmaci, e i trattamenti a base di amiodarone e di antiaritmici di classe IC, somministrati per os, sono i più efficaci. Questa turba del ritmo è benigna e soltanto in via eccezionale la prognosi è sfavorevole nei bambini a cuore integro. Di solito, la guarigione è permanente e consente di sospendere la terapia nei primi anni di vita. *Autore: Dott. E. Villain (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tachicardia del nodo di His

ORPHA3283

La tachicardia del nodo di His o tachicardia ectopica giunzionale (JET) è un'aritmia rara dei neonati e dei bambini di età inferiore ai 6 mesi. La tachicardia è dovuta a un aumento dell'automatismo del nodo atrioventricolare e del nodo di His, ma la sua eziologia non è nota, anche se sono comuni i casi familiari. L'elettrocardiogramma tipico della JET è caratterizzato da tachicardia con QRS stretto, dissociazione atrioventricolare e occasionali extrasistole. La frequenza ventricolare varia da 150 a 350 battiti per minuto (bpm). Trattandosi di una grave aritmia, quando non viene diagnosticata o controllata, la JET causa cardiomiopatia indotta da tachicardia e morte. È resistente ai farmaci antiaritmici tradizionali e l'agente antiaritmico più efficace è l'amiodarone per via orale, che diminuisce il ritmo, sopprime i sintomi e normalizza il quadro ecocardiografico. Il trattamento va continuato fino a quando il ritmo del seno non è più veloce del ritmo ectopico; ma questo obiettivo può essere raggiunto solo dopo anni. Nei pazienti refrattari ai farmaci antiaritmici è stata proposta l'ablazione del nodo di His con radiofrequenza, ma questo intervento comporta un rischio elevato di blocco atrioventricolare. La prognosi a lungo termine dei pazienti non è nota, ma la maggior parte dei casi che ha sospeso il trattamento medico gode di buone condizioni di salute. *Autore: Dott. E. Villain (gennaio 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tachicardia ventricolare infantile continua

ORPHA45453

La tachicardia ventricolare infantile continua è un'aritmia con ritmo più veloce del ritmo del seno, che origina nei ventricoli. Viene diagnosticata quando si osservano tre o più battiti consecutivi, ma trattandosi di un'aritmia clinicamente importante è di solito prolungata. È rara nell'infanzia, con un'incidenza intorno a 1/50.000-1/100.000 nati vivi. I pediatri sono restii a porre una diagnosi di tachicardia ventricolare nell'infanzia e nella maggior parte dei casi all'inizio è scambiata per tachicardia "sopraventricolare". Se il complesso QRS è patologico in una tachicardia prolungata, deve essere presa in considerazione la diagnosi di tachicardia ventricolare. Nell'infanzia si riscontrano diversi tipi di tachicardia ventricolare, ma l'aritmia di maggiore rilievo è la tachicardia ventricolare infantile incessante, che si manifesta tra i 3 mesi e i due anni di vita, di solito con scompenso cardiaco. La frequenza ventricolare riportata varia da 167-440 battiti al minuto con una media di 260 per minuto e il QRS spesso rivela un blocco di branca destro, con morfologia dell'asse superiore che indica un'origine della tachicardia dalla parte posteriore sinistra del ventricolo. Nella maggior parte dei casi il problema di base è un piccolo amartoma miocardico, che di solito non è visibile con le tecniche di imaging. Prima dell'introduzione di nuovi farmaci antiaritmici più efficaci era spesso necessaria l'exeresi chirurgica. I farmaci più efficaci attualmente utilizzati sono l'amiodarone e la flecainide. Questa aritmia si risolve di solito entro i 5 anni di vita e il trattamento farmacologico può essere sospeso senza rischio di recidiva. Altre tachicardie ventricolari dell'infanzia sono rare e richiedono la valutazione da parte di specialisti. *Autore: Dott. C. Wren (aprile 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica

ORPHA3286

MIM: 604772

Identificate nel 1978, le tachicardie ventricolari polimorfe catecolaminergica (TVPC) si manifestano soprattutto nel bambino, a cuore apparentemente sano. Questo difetto del ritmo primitivo viene individuato in concomitanza con una perdita di conoscenza, con o senza crisi convulsive. I disturbi sopraggiungono in maniera selettiva al momento dello sforzo o in occasione di emozioni. L'elettrocardiogramma è normale (in particolare il tratto QT). Con lo sforzo, o al momento dell'accelerazione del ritmo sinusale, compaiono, in maniera ripetitiva e stereotipata, extrasistoli ventricolari, dapprima isolate e monomorfe, poi polimorfe e "a salve", con strascichi di tachicardia ventricolare (TV) bidirezionale. L'aritmia ventricolare, talvolta molto rapida, può essere interrotta da strascichi di tachicardia sopraventricolare o giunzionale. Quando si verificano parossismi, compaiono equivalenti delle torsioni di punta o fibrillazioni ventricolari, che occasionalmente possono regredire spontaneamente. L'aritmia viene riprodotta con la prova da sforzo o con la perfusione di piccole dosi di isoproterenolo. Il trattamento si basa sui beta-bloccanti, possibilmente ad azione ritardata. In assenza di terapia, circa la metà dei bambini muore prima dei 20 anni. Questa malattia, ad andamento familiare in un caso su tre, è dovuta a un'anomalia del trasporto del calcio a livello delle membrane (è stata identificata in numerose famiglie una mutazione di un gene del recettore cardiaco della Rianodina RyR2). *Autore: Dott. V. Lucet (gennaio 2004)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (geni hRyR2 e CASQ2)
IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, PAVIA
Dr. BLOISE Raffaella, Dr. NAPOLITANO Carlo, Pr. PRIORI Silvia G.

Associazioni

GECA - Associazione Giovani e Cuore Aritmico - ONLUS

TALDO

Vedere: Deficit di transaldolasi

Telangectasia ereditaria emorragica

Vedere: Malattia di Rendu-Osler-Weber

Telangectasia retinica congenita

Vedere: Malattia di Coats

Telecanto - ipertelorismo - strabismo - piede cavo

ORPHA3293

Questa sindrome è caratterizzata da telecanto, ipertelorismo, strabismo, piedi piatti e altre anomalie variabili. È stata descritta in un paziente e nel figlio. Il ragazzo presentava anche ipospadia, ernia inguinale bilaterale, clinodattilia e camptodattilia delle dita e alterazioni radiologiche consistenti in allargamento metafisario delle ossa lunghe e osteopenia. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

TEMF

Vedere: Fibrosi endomiocardica tropicale

Tetano

ORPHA3299

Il tetano è una malattia infettiva causata dal batterio anaerobico *Clostridium tetani*; è caratterizzato da spasmi e contrazioni dei muscoli scheletrici. L'incidenza annuale nei Paesi sviluppati è inferiore a 1 per milione di abitanti. L'incidenza annuale è 200 volte maggiore nei Paesi più poveri e, secondo le stime dell'OMS del 2000, il tetano è la terza causa più comune di morte nel periodo neonatale (oltre 150.000 morti nel mondo nel 2007). Il numero di casi adulti di tetano in questi Paesi non è noto. I sintomi (trisma e riso sardonico) compaiono 4-20 giorni dopo la contaminazione della ferita. A seconda della gravità della malattia, queste contrazioni dolorose possono, in pochi giorni o poche ore, diffondersi in tutto l'organismo. La morte sopraggiunge per insufficienza respiratoria. Il tetano è dovuto all'infezione da *Clostridium tetani*, causata dalle spore presenti nel terreno, che penetrano nell'organismo attraverso una ferita aperta. Una volta all'interno dell'organismo, le spore producono la tossina del tetano, che raggiunge le giunzioni neuromuscolari attraverso gli assoni nervosi e provoca spasmi e contrazioni dei muscoli scheletrici. La diagnosi si basa sul quadro clinico. La diagnosi differenziale si pone con la meningite, l'encefalite e la rabbia (si vedano questi termini) e con l'ascenso peritonillare, le reazioni distoniche farmaco-indotte (fenotiazina, metoclopramide), l'emorragia subaracnoidea, la tetania ipocalcémica e l'avvelenamento acuto da stricnina. Il trattamento è sintomatico ed è finalizzato al controllo delle contrazioni con alti dosaggi di farmaci miorellassanti o con una curarizzazione prolungata fino all'eliminazione della tossina. L'unico trattamento efficace è la vaccinazione sistematica. La vaccinazione è efficace al 100% e non ha quasi nessuna controindicazione. In pratica, le persone vaccinate (tre iniezioni e un richiamo dopo un anno, seguito da richiami ogni 10 anni) non contrarranno mai il tetano. Nei soggetti feriti per i quali non è chiaro se siano stati vaccinati, la somministrazione sistematica di gammaglobuline specifiche impedisce l'insorgenza della malattia. Il rischio di infezione attraverso le ferite è costante. La prognosi è variabile. La malattia dura 2-4 settimane, con

una mortalità che varia dal 20 e all'80%, a seconda della gravità della malattia, l'età del paziente e la disponibilità di cure intensive. *Autore: Dott. F. Trémolieres (agosto 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tetraplegia - ritardo mentale - retinite pigmentosa

ORPHA3011

MIM: 270950

Questa sindrome è caratterizzata da paraplegia spastica non progressiva, retinite pigmentosa, e ritardo mentale. È stata descritta in due fratelli nati da genitori non consanguinei. *Autore: team editoriale di Orphanet (agosto 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tetrasomia 12p

ORPHA884

MIM: 601803

La tetrasomia 12p o sindrome di Pallister Killian è una sindrome rara con anomalie congenite multiple e ritardo mentale, causata da tetrasomia in mosaico del braccio corto del cromosoma 12. L'incidenza non è certa e si stima sia circa 1/25.000. In alcuni casi è possibile la diagnosi prenatale grazie al riscontro di anomalie caratteristiche all'ecografia, mentre è più comune il rilievo delle anomalie alla nascita. I segni maggiormente caratteristici includono dismorfismi al volto, brevità delle regioni prossimali degli arti, mani e piedi piccoli con unghie ipoplasiche. Le caratteristiche craniofacciali includono facies grossolana con profilo piatto, fronte alta con calvizie incipiente frontotemporale, ciglia e sopracciglia rarefatte, creste superficiali sovraorbitarie, rime palpebrali rivolte verso l'alto, ipertelorismo, radice del naso piatta e allargata, naso corto con narici rivolte verso l'alto, bocca larga con angoli rivolti verso il basso e labbro superiore prominente. Con l'età si evidenziano macroglossia e mento appuntito. L'ipotonia è presente fin dalla nascita, mentre le contratture si sviluppano nel corso degli anni. Si possono presentare diverse anomalie congenite, tra cui le più specifiche sono i difetti del diaframma e dell'ano. Le malformazioni cardiache, soprattutto i difetti del setto ventricolare, sono presenti nel 25% dei casi. Sono segni clinici frequenti il ritardo mentale grave, le alterazioni della pigmentazione della pelle, la sordità e le crisi epilettiche. I pazienti con la PKS hanno un mosaicism per un isocromosoma 12p soprannumerario, risultante in quattro copie del braccio corto del cromosoma 12 al posto dei due cromosomi normali. Tutti i casi descritti sono sporadici. Di solito l'isocromosoma è di origine materna. È stata osservata in vitro una selezione negativa delle cellule i(12p), che probabilmente si verifica anche in vivo. Il cariotipo è 47,XX o XY, i(12)(p10)/46,XX o XY. Il riconoscimento clinico è molto importante dal momento che il cromosoma soprannumerario di solito è assente all'esame di routine dei linfociti da sangue periferico. La diagnosi citogenetica richiede una biopsia della pelle e il cariotipo dai fibroblasti. L'isocromosoma di solito è presente nel 30-100% delle metafasi dei fibroblasti. Per confermare l'identità del cromosoma si può utilizzare l'ibridazione in situ con sonde specifiche di DNA per il cromosoma 12. La FISH in interfase dallo striscio buccale può costituire una diagnosi preliminare rapida. Le diagnosi differenziali includono la trisomia 12p e la sindrome di Fryns (si vedano questi termini). La diagnosi prenatale è possibile quando l'esame ecografico evidenzia anomalie quali ernia diaframmatica, polidramnios, idro fetale, malformazioni cardiache, arti corti, anomalie che portano all'amniocentesi e alla diagnosi cromosomica. La diagnosi prenatale è possibile dopo villocentesi per età materna. Non esiste una terapia specifica. I bambini affetti possono trovare beneficio da programmi di intervento precoce e da una educazione mirata. La prognosi di solito non è favorevole. In circa

metà dei pazienti, la morte si verifica nel periodo perinatale, di solito a causa di un'ernia diaframmatica, o durante i primi anni di vita. La maggior parte delle volte il ritardo mentale è grave e quasi sempre accompagnato da crisi epilettiche. Le caratteristiche cliniche (dismorfismi del volto e malformazioni) peggiorano con l'età. Alcuni pazienti con bassi livelli di mosaicismo presentano un quadro clinico meno grave. * Autore: Dr. C. Turleau (gennaio 2009)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Policlinico Universitario di Chieti, CHIETI
Pr. CALABRESE Giuseppe, Pr. PALKA Giandomenico

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Università degli Studi dell'Aquila, L'AQUILA
Pr. D'ALESSANDRO Elvira

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Centro Zigote S.r.L., SALERNO
Dr. ANGELINO Teresa, Dr. STABILE Mariano

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, BOLOGNA
Dr. PITTALIS Maria Carla, Pr. RIZZO Nicola

Diagnosi citogenetica della sindrome di Pallister-Killian

Azienda USL Cesena, CESENA (FC)

Dr. PRAGLIOLA Antonella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Ospedale Santa Maria delle Croci, RAVENNA
Dr. TOSCHI Mila, Dr. TURCI Alessandra, Dr. VALENTI Annamaria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia, TRIESTE
Dr. PECILE Vanna

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Casa di Cura "Città di Udine", UDINE
Dr. PULPITO Luca

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, ROMA
Dr. AMINI Mostafa, Dr. CALVIERI Fabrizio, Dr. STAGNI Maria Letizia, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Ospedali Riuniti di Bergamo, BERGAMO
Dr. FACCHINETTI Barbara, Dr. GIUSSANI Ursula

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

IRCCS "E. Medea", BOSISIO PARINI (LC)
Pr. BRESOLIN Nereo, Dr. RAGGI Maria Elisabetta

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)
Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Istituto Auxologico Italiano, MILANO
Dr. BESOZZI Marco, Dr. GIARDINO Daniela

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Università degli Studi di Milano, MILANO
Dr. MARTINOLI Emanuela, Pr. RIVA Paola

Diagnosi citogenetica della sindrome di Pallister-Killian

Azienda Ospedaliera "San Paolo" - Università degli Studi di Milano, MILANO

Pr. COGGI Guido, Dr. GRIMOLDI Maria Grazia

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Centro Associato "Pansini", MOLFETTA (BA)
Dr. PANSINI Marino, Dr. PANSINI Nicola, Dr. PASCULLI Laura Anna Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Ospedale Civile, BASSANO DEL GRAPPA (VI)
Dr. BONFANTE Aldo, Dr. SACCIOTTO Donatella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Ospedale San Martino, BELLUNO
Dr. FUNES Silvia, Dr. IUZZOLINO Paolo, Dr. LO CUNSOLO Crocifissa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Laboratorio Analisi CITOTEST, SARMEOLA DI RUBANO (PD)
Dr. CARDARELLI Laura, Dr. ESPOSITO Giuseppe, Dr. GOMIRATO Sara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian (centromero cromosoma 12)

Azienda Ospedaliera - Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", VERONA
Dr. BERNARDI Franca, Dr. SOLERO G. Pietro

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Università degli Studi di Ferrara, FERRARA
Pr. FERLINI Alessandra, Dr. SENSI Alberto

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

AUSL di Imola, IMOLA (BO)
Dr. BARONCINI Anna, Dr. BATTAGLIA Paola, Dr. CAPUCCI Antonella

Diagnosi citogenetica e citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA
Dr. CROCI Gianfranco, Dr. FRANCHI Fabrizia, Dr. MARINELLI Maria

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, PORDENONE
Dr. CROVATTO Marina, Dr. PIVETTA Barbara, Dr. TESSITORI Giovanni

Diagnosi citogenetica della sindrome di Pallister-Killian

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE
Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Istituto CSS-Mendel, ROMA
Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Azienda USL RMA - Centro per la Salute della Donna S. Anna, ROMA
Dr. GELLI Gian Franco, Dr. IACOBELLI Nadia, Dr. MUZI Maria Cristina, Dr. RASO Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Consultorio di Genetica S.r.L., ROMA
Dr. BALDI Marina, Dr. SESSA Maria Teresa

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Università Cattolica del Sacro Cuore, ROMA
Pr. GURRIERI Fiorella, Pr. ZOLLINO Marcella

Diagnosi citogenetica della sindrome di Pallister-Killian

Istituto di Diagnostica Clinica Proda, ROMA
Dr. FREZZA Katia, Dr. SABBADINI Guglielmo, Dr. TOZZI Carla

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Università degli Studi di Brescia, BRESCIA
Pr. BARLATI Sergio, Dr. BELLOTTI Daniela, Dr. MARCHINA Eleonora

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, CREMONA
Dr. CAVALLI Pietro, Dr. RIBOLI Barbara

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Azienda Ospedaliera- Ospedale Civile di Legnano, LEGNANO (MI)
Dr. LOTZNIKER Milvia, Dr. PRIVITERA Orsola, Dr. STIOUI Sabine

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Università degli Studi di Pavia, PAVIA
Pr. ZUFFARDI Orsetta

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Presidio Ospedaliero "Città di Sesto San Giovanni", SESTO SAN GIOVANNI (MI)
Dr. DI GREGORIO Palma, Dr. MONGUZZI Antonio, Dr. RODESCHINI Ornella

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, VARESE
Dr. CASALONE Rosario, Dr. GRANATA Paola, Dr. MERONI Emanuela, Dr. RIGHI Rossana

Diagnosi citogenetica della sindrome di Pallister-Killian

Ospedale "Cardarelli" - ASReM - Zona di Campobasso, CAMPOBASSO
Dr. DEL SORDO Sabatino

Diagnosi citogenetica della sindrome di Pallister-Killian

Ospedale F. Miulli, ACQUAVIVA DELLE FONTI (BA)
Dr. BELLANOVA Grazia

Diagnosi citogenetica della sindrome di Pallister-Killian

Ospedale di Venere - ASL Bari, BARI
Dr. GENTILE Mattia

Diagnosi citogenetica della sindrome di Pallister-Killian

Presidio Ospedaliero Centrale - Stabilimento "San Marco", GROTTAGLIE (TA)
Dr. GRECO Luigi Antonio

Diagnosi citogenetica della sindrome di Pallister-Killian

Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, OZIERI (SS)
Dr. CARTA Piera, Dr. PIRASTRU Maria Gavina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. MATTINA Teresa, Pr. PAVONE Lorenzo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. TORRICELLI Francesca

Diagnosi di citogenetica e citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. GIGLIO Sabrina

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Azienda Ospedaliera "Montelucre Silvestrini", PERUGIA
Pr. DONTI Emilio, Dr. PRONTERA Paolo

Diagnosi di citogenetica molecolare della sindrome di Pallister-Killian

Arcella Analisi Mediche Biolab S.r.l., PADOVA
Dr. CAMURRI Lamberto, Dr. GASPARONI Gianluigi, Dr. LIPPI Elisabetta, Dr. PREGNOLATO Giovanna

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Tetrasomia 15q non distale

Vedere: Duplicazione/inversione 15q11

Tetrasomia 18p

ORPHA3307

La tetrasomia 18p è un'anomalia cromosomica di struttura, caratterizzata da deficit cognitivo, da modesto a grave, ritardo della crescita prenatale e postnatale, segni piramidali, dismorfismi caratteristici del cranio e malformazioni renali. La prevalenza nella popolazione generale europea è stata stimata in circa 1/180.000. L'anomalia cromosomica consiste in un extra isocromosoma 18p, che deriva dalla duplicazione del braccio corto di un cromosoma 18 [(18p)]. Tutti i casi sono sporadici. La diagnosi si basa sul cariotipo linfocitario di un bambino, che presenta segni clinici suggestivi di questa anomalia. La diagnosi prenatale è possibile, qualora esista l'indicazione al cariotipo sui villi coriali o sugli amniociti, in base all'età materna avanzata o all'identificazione di marcatori sierici suggestivi di un aumento del rischio di sindrome di Down, oppure dopo identificazione di un'anomalia ecografica (di solito non presente). Le tecniche di bandeggiamento standard evidenziano un cromosoma metacentrico soprannumerario, dotato di braccia identiche. L'ibridizzazione In Situ Fluorescente (FISH) con una sonda specifica per il cromosoma 18 evidenzia tre segnali di ibridizzazione: due per i cromosomi 18 normali e uno per quello soprannumerario. La consulenza genetica è in grado di informare i genitori sulle caratteristiche cliniche della sindrome, sulla prognosi per i figli affetti (deficit cognitivo) e sulla sporadicità dell'anomalia, che non comporta un aumento del rischio di ricorrenza. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2006)*.

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Tibia a triangolo - aplasia della fibula

Vedere: Displasia mesomelica, tipo Savarirayan

Tiroidite di Hashimoto

Vedere: Struma di Hashimoto

Tirosinemia epatorenale

Vedere: Tirosinemia, tipo 1

Tirosinemia, tipo 1

ORPHA882

MIM: 276700

La tirosinemia tipo 1 è una disfunzione congenita del metabolismo degli aminoacidi, caratterizzata da sintomi epatorenali. La prevalenza è circa 1/2.000.000. Nella forma precoce acuta, la malattia esordisce tra i 15 giorni e i 3 mesi di vita, con necrosi epatocellulare accompagnata da vomito, diarrea, ittero, ipoglicemia, edema, ascite e sanguinamento gastrointestinale. La setticemia è una complicazione frequente. La disfun-

zione del tubulo renale si associa alla perdita di fosfato e a rachitismo ipofosfatemico. La malattia può comparire anche più tardivamente, in associazione con rachitismo vitamina-resistente, da disfunzione del tubulo renale. Se non viene trattata, la forma acuta può causare crisi neurologiche con porfiria, polineurite e distonia, che, in casi eccezionali, possono essere le spie della malattia. Sono frequenti gli epatocarcinomi. La malattia si trasmette con modalità autosomica recessiva ed è dovuta alla mancanza di fumaril acetato idrolasi (FAH, 15q23-q25), un enzima coinvolto nella distruzione della tiroxina. Il deficit di FAH inibisce la delta aminolevulinico anidasi, un enzima chiave della sintesi dei porfobilinogeni. La diagnosi viene confermata dalla presenza di un'elevata quantità di acido delta aminolevulinico nelle urine e di un'elevata percentuale di succinil acetone nelle urine, evidenziabile con la gascromatografia. Il dosaggio dell'enzima FAH nei fibroblasti può essere utile per la diagnosi. La diagnosi prenatale si basa sull'analisi dei metaboliti, sullo studio enzimatico o sullo screening molecolare nelle famiglie nelle quali è nota la mutazione patogenetica. La terapia si basa sulla somministrazione di nitisinone (NTBC), che l'Unione Europea ha autorizzato alla commercializzazione nel 2005 come farmaco orfano per la cura della tirosinemia tipo 1, in associazione a una dieta con basso apporto proteico, al fine di prevenire la ipertirosinemia. Nonostante la terapia, in alcuni soggetti si sviluppa l'epatocarcinoma (che è caratterizzato dall'aumento dell'alfa fetoproteina): in questi casi si propone il trapianto di fegato. *Autore: Prof. P. De Lonlay (giugno 2007)*.

Laboratori

Diagnosi biochimica della tirosinemia tipo 1

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica della tirosinemia tipo 1, 2 e 3

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica della tirosinemia tipo 1

(analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica della tirosinemia tipo 1

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi molecolare della tirosinemia tipo 1 (gene FAH)

Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, MONZA E DELLA BRIANZA
Pr. DALPRÀ Leda, Pr. PIPERNO Alberto

Diagnosi biochimica della tirosinemia tipo 1 e 2

(spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA
Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica della tirosinemia tipo 1 e 2

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della tirosinemia tipo 1 e 2

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica delle tirosinemia tipo 1

(dosaggio aminoacidi e acidi organici urinari, profilo acilcarnitine)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Tirosinemia, tipo 2

ORPHA28378

MIM: 276600

Laboratori

Diagnosi biochimica della tirosinemia tipo 2

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica della tirosinemia tipo 1, 2 e 3

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica delle aminoacidopatie

(analisi dei metaboliti)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Sig. CARUSO Ubaldo, Pr. CERONE Roberto, Pr. LORINI Renata

Diagnosi biochimica della tirosinemia tipo 2

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Diagnosi biochimica della tirosinemia tipo 1 e 2

(spettrometria di massa tandem)

Facoltà di Chirurgia e Medicina - Università degli Studi di Foggia, FOGGIA
Pr. CORSO Gaetano

Diagnosi biochimica della tirosinemia tipo 1 e 2

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica della tirosinemia tipo 1 e 2

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della tirosinemia tipo 2

(dosaggio aminoacidi e acidi organici urinari, profilo acilcarnitine)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Tirosinemia, tipo 3

ORPHA69723

MIM: 276710

Laboratori

Diagnosi biochimica della tirosinemia tipo 3

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CATANZANO Francesca, Pr. RUOPPOLO Margherita

Diagnosi biochimica della tirosinemia tipo 3

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", MILANO
Dr. CORBETTA Carlo, Dr. MELOTTI Davide, Dr. RAVAZZANI Valeria

Torcicollo parossistico benigno dell'infanzia

ORPHA71518

Il torcicollo parossistico benigno dell'infanzia (BPTI) è una malattia rara funzionale, caratterizzata da episodi ricorrenti di

torcicollo del capo (inclinazione o flessione della testa in un lato) in bambini sani. La prevalenza non è nota e, trattandosi di una malattia benigna potrebbe essere sottostimata (sono stati descritti solo un centinaio di casi). L'esordio avviene entro il primo anno di vita (spesso nei primi tre mesi) con episodi che si ripetono dopo poche settimane e dopo pochi mesi. La durata del torcicollo varia a seconda dei pazienti, ma di solito persiste per poche ore o pochi giorni (sebbene sia stato riportato un episodio durato oltre una settimana). Gli episodi di torcicollo (in particolare quelli di durata più breve) possono associarsi ad altri sintomi, che comprendono il vomito, il pallore, il sudore, l'apatia o l'irritabilità, l'andatura incerta, lo sguardo rivolto verso l'alto, l'anomala postura del busto (tortipelvis) e le contrazioni dei muscoli posteriori del collo (retrocollis). La frequenza e la durata degli episodi di torcicollo diminuiscono con l'età e di solito scompaiono dopo i 5 anni. La malattia è di regola sporadica, anche se è stata descritta una ricorrenza familiare. L'eziologia non è nota. Tuttavia, la comparsa di BPTI nei neonati appartenenti a famiglie con precedenti di emicrania o cinetosi e anche la comparsa successiva di emicrania classica o di sindromi parossistiche periodiche (come le vertigini parossistiche benigne) nei bambini più grandi che hanno avuto in precedenza il BPTI hanno suggerito che questa condizione corrisponda all'emicrania pediatrica. Inoltre, sono state identificate mutazioni nel gene CACNA1A in due pazienti affetti da BPTI appartenenti a una famiglia con una sindrome da emicrania emiplegica ereditaria correlata alle mutazioni di questo gene. Altre ipotesi eziologiche riguardano la concomitanza di una malattia vestibolare. Trattandosi di una malattia benigna e transitoria, non è necessario effettuare esami accurati, anche se alcuni test diagnostici (elettrocardiogramma, ecografia cerebrale, tomografia computerizzata ed esami oftalmologico e otorinolaringoiatrico), ancorché normali, possono essere utili per escludere le altre cause di torcicollo. La diagnosi differenziale si pone con l'epilessia, la sindrome di Sandifer (si veda questo termine) e i tumori della fossa posteriore, nel caso di sintomi correlati. Dato che la malattia ha un decorso stabile e si risolve spontaneamente nel periodo intermedio dell'infanzia, non è necessario nessun trattamento e i genitori devono essere informati che la prognosi è eccellente. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Associazioni

ALDEI - Associazione per la Lotta alle Distonie Evolutive Infantili

ARD - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia

Toxocarosi

ORPHA3343

La toxocarosi è una parassitosi cosmopolita che colpisce in genere i bambini ed è caratterizzata dall'invasione del corpo umano da parte di larve di nematodi appartenenti al genere *Toxocara*, che normalmente sono parassiti intestinali degli animali. Le cause più comuni di toxocarosi sono il *Toxocara canis* (parassita dei cani) e, in minor misura, il *Toxocara cati* (parassita dei gatti). L'aspetto clinico della toxocarosi è quello di una larva migrante viscerale, con segni estremamente variabili che differiscono tra i diversi pazienti e dipendono dal carico parassitario. L'evoluzione spontanea con la morte del parassita avviene dopo un anno dall'esordio in oltre il 50% dei casi. Il trattamento principale è l'albendazolo, anche se è scarsamente efficace. *Autore: Dott. L. Paris (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Toxoplasmosi congenita

ORPHA858

La toxoplasmosi congenita è una patologia embriofetale dovuta alla contaminazione da *Toxoplasma gondii*, un protozoo parassita, durante la gravidanza ed è molto più grave quando la contaminazione avviene nel periodo iniziale di gestazione.

Può provocare gravi complicanze al sistema nervoso centrale (calcificazioni intracraniche, idrocefalo), agli occhi (corioretinite, atrofia ottica), e viscerali (coinvolgimento epatico, ittero). L'infezione fetale è quasi sempre secondaria all'infezione materna in gravidanza, la cui prevalenza è di 7-10/1.000 gravidanze. Il tasso di trasmissione complessivo è del 30%. Ad oggi, la diagnosi prenatale della toxoplasmosi congenita è semplificata: si basa sullo studio del liquido amniotico con PCR e, se necessario, sull'inoculazione nel topo. È fondamentale aspettare almeno 4 settimane tra l'infezione della madre e la diagnosi prenatale, per ridurre il rischio di falsa negatività. Il trattamento prenatale varia in relazione al risultato della PCR; in ogni caso si richiede un monitoraggio ecografico. Nel bambino infetto, fino all'età di 15-20 anni, il rischio maggiore è quello di sviluppare una corioretinite (>80% in assenza di trattamento). *Autore: Dr. E. Robert-Gnansia (giugno 2004)*

Laboratori

Diagnosi molecolare di embriopatia da citomegalovirus, toxoplasmosi, rosolia, herpes virus

LABOGEN S.a.S., CATANIA

Dr. GRILLO Agata

Associazioni

AISME - Associazione Italiana Studio Malformazioni Epilessia

Tracheobroncomegalia

ORPHA3347

MIM: 275300

Si tratta di una malattia a eziologia sconosciuta, caratterizzata dalla dilatazione della trachea e dei bronchi principali. Occasionalmente può avere carattere familiare o associarsi a una malattia del tessuto connettivo (come la sindrome di Ehlers-Danlos). Insorge nell'età adulta, con irritazione dei bronchi e infezioni broncopulmonari recidivanti (secondarie a un'inefficace espettorazione). La diagnosi si avvale dell'imaging, cioè della radiografia del torace in proiezione frontale e laterale, ma soprattutto della TAC, che permette una precisa misurazione del calibro tracheale. La tracheobroncomegalia può anche essere dovuta a una malattia polmonare parenchimatosa fibrosante, per trazione sulle pareti tracheali. *Autore: Prof. J.F. Cordier (aprile 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tracheobroncopatia osteocondroplastica

ORPHA3348

MIM: 189961

La tracheobroncopatia osteocondroplastica (TO) è una rara malattia a eziologia ignota, che colpisce le grandi vie aeree. Si manifesta di solito negli adulti e in entrambi i sessi. La malattia è caratterizzata dallo sviluppo di noduli ossei e cartilaginei multipli nella sottomucosa della trachea e dei bronchi principali. L'espansione dei noduli altera la normale anatomia delle vie aeree, danneggia il processo di eliminazione delle secrezioni bronchiali e può causare una significativa ostruzione. I pazienti di solito presentano tosse, emottisi e infezioni respiratorie ricorrenti. La TO di solito non viene sospettata fintantoché non viene effettuata una broncoscopia a fibre ottiche, che facilita la diagnosi nella maggior parte dei casi, in considerazione dell'anatomia caratteristica dell'albero tracheobronchiale. Le biopsie bronchiali evidenziano la presenza di tessuto cartilagineo e osseo anomalo nella sottomucosa bronchiale. La malattia di solito rimane stabile per anni o progredisce molto lentamente. Solo alcuni pazienti sviluppano una significativa ostruzione delle vie aeree superiori e necessitano di interventi invasivi per rimuovere o bypassare l'ostacolo nelle vie aeree colpite. Non esiste ad oggi nessun trattamento specifico per la malattia e non sono note né l'incidenza né la prevalenza della malattia nella popolazione.

generale. L'incidenza della TO in una lunga serie di 16.888 broncoscopie è stata di 1/1.299. *Autori: Dott. R. Lazor e Prof. J.F. Cordier (giugno 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tracheopatia osteoplastica

Vedere: Tracheobroncopatia osteocondroplastica

Trasposizione congenita dei grandi vasi non corretta

Vedere: Trasposizione congenita delle grandi arterie non corretta

Trasposizione congenita delle grandi arterie non corretta

ORPHA860

MIM: 602880

La trasposizione congenita delle grandi arterie non corretta (TGA), nota anche come trasposizione completa, è un difetto cardiaco congenito, caratterizzato dalla concordanza atrio-ventricolare e dalla discordanza ventricoloarteriosa (VA). L'incidenza è stimata in 1/3.500-5.000 nati vivi, con un rapporto maschi/femmine di 1,5-3,2:1. Nel 50% dei casi, la discordanza VA è un segno isolato. Nel 10% dei casi, la TGA si associa a malformazioni extracardiache. È frequente l'associazione con altri difetti cardiaci, come il difetto del setto interventricolare (DSV) e l'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, malformazioni che influenzano la temporalizzazione e le caratteristiche della presentazione clinica, che consiste nella cianosi con o senza insufficienza cardiaca congestizia. L'esordio e la gravità dipendono dalle varianti anatomiche e funzionali che si ripercuotono sul grado di commistione tra i due sistemi circolatori. Se non sono presenti lesioni ostruttive ed è presente un DSV significativo, la cianosi può non manifestarsi e può essere percepita solo durante il pianto o in caso di agitazione. In queste situazioni prevalgono i segni dell'insufficienza cardiaca congestizia. L'eziologia non è nota. Sono stati suggeriti alcuni fattori di rischio correlati (diabete mellito gestazionale, esposizione materna a rodenticidi e erbicidi, e uso materno di farmaci antiepilettici). È stato dimostrato che le mutazioni del gene del fattore-1 di crescita e di differenziazione (GFDF1), del gene 13-like della subunità complessa mediatore (MED13L) e del gene che codifica per la proteina criptica (CFC1) sono implicate nelle connessioni VA discordanti, anche se riguardano solo una minoranza di casi di TGA. La diagnosi è confermata dall'ecocardiografia, che fornisce informazioni sui dettagli morfologici utili per la futura presa in carico chirurgica. La diagnosi prenatale mediante ecocardiografia è possibile ed è utile in quanto può migliorare la presa in carico neonatale e ridurre la morbilità e la mortalità. La diagnosi differenziale si pone con le altre cause di cianosi neonatale centrale. Sono di solito necessari, subito dopo la nascita, trattamenti palliativi con prostaglandina E1 e la settostomia atriale con pallone. La correzione chirurgica viene effettuata in uno stadio più avanzato. In genere, la procedura migliore è l'intervento di switch arterioso di Jatene. Se non è possibile questa operazione, deve essere considerato un approccio chirurgico alternativo adeguato. Con l'avvento delle nuove tecniche chirurgiche, con il loro miglioramento e con il perfezionamento dell'assistenza intensiva postoperatoria, il tasso di sopravvivenza a lungo termine è salito a circa il 90% a 15 anni. Tuttavia, possono venire compromesse la funzionalità motoria e cognitiva e la qualità della vita. *Autori: Dott. P. Martins e Dott. E. Castela (ottobre 2008)*. Tratto da *Transposition of the great arteries*. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:27.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tremore essenziale familiare

ORPHA862

MIM: 190300

Il tremore essenziale familiare è la più comune malattia del movimento, con una prevalenza del 2-4%. È sottodiagnosticata e può essere confusa con il tremore parkinsoniano, il tremore fisiologico o cerebellare. Il sintomo più costante è il tremore involontario, ritmico delle mani e delle braccia, anche se può interessare ogni parte del corpo. Si manifesta soprattutto nella fase di mantenimento della postura e durante l'azione, ma può verificarsi anche durante i movimenti mirati e di rado durante il riposo. Il tremore è il disturbo principale avvertito dai pazienti, anche se si può associare a un lieve disturbo dell'andatura. Non sono colpiti da questa malattia cronica la funzione cognitiva, il sistema sensoriale e non sono modificate le attese di vita. L'età d'esordio varia ampiamente, ma sono descritti due picchi, attorno alla seconda e alla sesta decade. In circa il 70% dei pazienti, il tremore migliora temporaneamente dopo l'assunzione di piccole quantità di alcol. In circa l'80% dei pazienti è presente familiarità, che suggerisce un meccanismo ereditario. Non sono stati ancora scoperti i geni-malattia, ma sono stati mappati due loci cromosomici. Le opzioni terapeutiche comprendono: il propranololo, il primidone, il gabapentine, il clonazepam e la stimolazione cerebrale profonda. *Autori: Dott. G. Deuschl e Dott. D. Lorenz (dicembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Triade di Carney

ORPHA139411

MIM: 604287

La triade di Carney è una malattia rara non ereditaria caratterizzata da tumori dello stroma gastrointestinale (GIST, tumori mesenchimali intramurali del tratto gastrointestinale ad origine neuronale o dalle cellule della cresta neurale), condromi polmonari e paragangliomi extrasurrenali. Sono stati descritti meno di 100 casi. La triade di Carney colpisce soprattutto le donne giovani (età media all'esordio 20 anni). La maggior parte dei pazienti presenta inizialmente 2 dei 3 tumori (triade di Carney incompleta). I sintomi principali all'esordio sono l'emorragia gastrointestinale, il dolore epigastrico, l'anemia e la presenza di una massa addominale palpabile. Questi sintomi sono correlati al GIST, che è presente nel 99% dei casi. Altri sintomi sono la cefalea, l'affaticamento, l'anorexia, l'ipertensione e la tachicardia. I condromi polmonari (tumori cartilaginei benigni ben differenziati) sono presenti in circa l'80% dei casi. Sono spesso asintomatici e possono essere monolaterali (83%) o bilaterali (32%). I paragangliomi secretivi (tipicamente extrasurrenali e molto spesso mediastinici) sono presenti in circa il 50% dei pazienti. L'eziologia non è del tutto nota. In alcuni pazienti è stata osservata una riduzione dell'attività della succinato deidrogenasi (SDH) da perdita cromosomica (ma non da mutazioni), mentre in alcuni pazienti con la diade di Carney-Stratakis (si veda questo termine) sono state identificate mutazioni germinali di SDHD, SDHB o SDHC. La gastroscopia, la radiografia e la tomografia computerizzata sono i principali metodi diagnostici. È disponibile il test genetico per SDH. L'assenza di un paraganglioma, che di solito completa la triade dopo diversi anni (in media 6 anni), non consente di escludere la triade di Carney. La scintigrafia con iodio-131 metaiodobenzilguanidina e Octrescan possono contribuire a evidenziare i paragangliomi. La diagnosi differenziale si pone con la diade di Carney-Stratakis. Il trattamento di prima scelta per i GIST e le rispettive metastasi (tasso complessivo 50%) è la resezione chirurgica. I GIST associati alla triade di Carney non sono di solito dolorosi. La ricorrenza dopo intervento chirurgico è del 50%, con un intervallo libero dopo la presentazione iniziale di 12 anni. L'imatinib mesilato, un agente efficace nel trattamento dei GIST, è in fase di studio

come trattamento adiuvante. I paragangliomi devono essere asportati chirurgicamente; la chemioterapia e la radioterapia metabolica possono essere utilizzate nei casi maligni (tasso complessivo 10%). La chirurgia dei condromi polmonari è indicata solo nei casi di ridotta funzionalità polmonare. Approcci in grado di modulare la funzione di SDH possono essere potenzialmente utili nel trattamento dei pazienti con la triade di Carney che mostrano deficit di SDH. Tuttavia al momento non sono disponibili farmaci in grado di ristabilire la funzione di SDH. Ai pazienti deve essere offerto un follow-up per tutta la durata della vita. *Autore: team editorial di Orphanet (settembre 2008)*.

Associazioni

AIMEN 1 & 2 - Associazione Italiana Neoplasie Endocrine Multiple di tipo1 e 2 - ONLUS

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Triade di Currarino

ORPHA1552

MIM: 176450

La triade di Currarino consiste nell'associazione tra l'agenesia parziale del sacro, con massa presacrale e una malformazione anoretale. L'anomalia parziale del sacro è un difetto anteriore. La prima vertebra sacrale non è interessata e la metà distale del sacro di solito assume la forma di una falce o di una mezzaluna, con il cosiddetto segno della scimitarra, ai raggi X. La massa presacrale è ben visibile con la RMN e può essere un meningocele anteriore, una ciste enterica o un teratoma presacrale. È consigliata la resezione chirurgica della massa presacrale, di qualsiasi natura essa sia, perché può alleviare ai pazienti alcuni sintomi legati alla pressione locale (ad esempio, costipazione, incontinenza urinaria, dismenorrea e disparesunia). È necessario l'intervento chirurgico per liberare il midollo spinale intrappolato e prevenire la progressione dei segni clinici secondari a livelli elevati di trazione (disfunzione dello sfintere, costipazione). La malformazione anoretale è una stenosi oppure un'atresia e nelle forme gravi si rende necessario l'intervento chirurgico in epoca neonatale. Sono state descritte forme familiari. Il difetto genetico è stato localizzato sul cromosoma 7q36. In molti pazienti, in particolare in quasi tutti i casi familiari e nel 30% dei casi sporadici, sono state identificate mutazioni nel gene omeotico HLXB9. L'assenza di mutazioni negli altri casi sporadici suggerisce che la causa sia una mutazione non identificata in un'altra parte del gene, oppure eterogeneità genetica o mosaicismo somatico. La sindrome di Currarino è un difetto autosomico dominante a penetranza incompleta e bassa incidenza di nuove mutazioni. L'espressività è variabile, e ciò rende difficile la valutazione della prevalenza della sindrome. Il 39% dei pazienti presenta un fenotipo grave, il 29% ha un solo sintomo clinico, il 28% presenta alterazioni solo ai raggi X e il 4% è asintomatico. Le donne sono più frequentemente colpite, presentano spesso problemi alle vie genitourinarie. L'età di esordio è variabile, dalla nascita ai 64 anni. Tutti i consanguinei di primo grado dovrebbero sottoporsi ad ecografia pelvica e, nel caso di anomalie, dovrebbero rivolgersi al chirurgo per ulteriori indagini. In pochi casi sono state riportate delezioni 7q. Raramente viene fatta una diagnosi prenatale, in base alla identificazione di una massa sacrococcigea. È possibile la ricerca delle mutazioni o l'analisi linkage sulle cellule fetali, ammesso che la mutazione sia nota o la struttura familiare sia idonea. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (aprile 2003)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della triade di Currarino (gene MNX1)

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS, GENOVA
Dr. CAPRA Valeria

Diagnosi citogenetica della triade di Currarino

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Dr. BORTOTTO Livio, Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi di citogenetica molecolare della triade di Currarino

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Trichinellosi

ORPHA863

La trichinellosi è una parassitosi cosmopolita causata da un nematode, *Trichinella spiralis*. L'infezione origina dall'ingestione di carne cruda o poco cotta, di solito carne di maiale, anche se le ultime epidemie in Francia hanno avuto origine dall'ingestione di carne di cavallo. Dopo una fase iniziale con febbre, diarrea e dolori addominali, compaiono edema facciale e mialgia, che guariscono spontaneamente dopo poche settimane. Gli aspetti clinici variano dalle forme asintomatiche alle invasioni massicce, che mettono a rischio la vita. Il trattamento consiste nella combinazione di albendazolo, un farmaco antinfiammatorio di tipo steroideo, e una terapia di supporto. *Autore: Dott. L. Paris (febbraio 2005)*.

Associazioni

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Trichinosi

Vedere: Trichinellosi

Tricodisplasia - amelogenesi imperfetta

ORPHA79129

L'associazione tra amelogenesi imperfetta e displasia dei capelli, associata a un aspetto microscopico caratteristico, è stata descritta in diversi membri di una famiglia, su due generazioni. La trasmissione è legata all'X. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Tricoepitelioma multiplo familiare

ORPHA867

MIM: 601606

Il tricoepitelioma multiplo familiare è un tumore amartomatoso benigno del follicolo pilosebaceo che può manifestarsi come lesione solitaria non ereditaria o come lesione multipla, trasmessa spesso con modalità dominante. Il gene per i tricoepiteliomi multipli (TM) è stato mappato sul cromosoma 9p21. I TM possono rientrare in una sindrome nella quale i tumori si sviluppano da cellule germinative indifferenziate dell'unità pilosebacea-apocrina. La prevalenza non è nota. I TM sono piuttosto rari. Si manifestano più comunemente nella prima infanzia o durante la pubertà. Si presentano come lesioni multiple, color carne-rosa, sono fisse, papulo-nodulari, localizzate soprattutto sul viso o, occasionalmente, sul cuoio capelluto, sul collo e sulla parte superiore del tronco. I tricoepiteliomi gradualmente aumentano di numero e di dimensioni, determinando una deformazione estetica. La trasformazione maligna in carcinoma delle cellule basali (BCC) è rara e si verifica tardivamente, nel corso della malattia. Tuttavia, è stata spesso descritta un'associazione tra BCC e TM. La diagnosi si basa sulla storia familiare, sull'esame clinico ed è confermata dalla biopsia cutanea. Il trattamento è difficile. Sono state tentate la resezione chirurgica e diverse modalità demolitive, che occasionalmente hanno dato buoni risultati. Tutti i metodi utilizzati comportano rischi significativi di effetti collaterali, soprattutto cicatrici. La recidiva è comune. Deve essere garantita la vigilanza a lungo termine e il controllo sul rischio di sviluppare il BCC. *Autori: Dott. E. Bozi e Dott. A C. Katoulis (aprile 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tricofollicoloma

ORPHA864

Il tricofollicoloma è un amartoma follicolare che si sviluppa sul viso, particolarmente sul dorso del naso, ma anche sul collo o sul cuoio capelluto, sotto forma di un tumore singolo, emisferico, caratterizzato da un'escrescenza dalla quale fuoriesce un ciuffo di peli. L'esame istologico mostra un follicolo centrale dilatato dal quale fuoriescono vari follicoli secondari e terziari. I peli emergono su tutta la superficie dall'unico ostium del follicolo centrale. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tricomalacia

ORPHA865

Questa malattia del cuoio capelluto è stata descritta inizialmente nel 1942 da G. Miescher a Zurigo in bambini che sviluppavano alopecia occipitale o parietale a placche male delimitate, che presentavano nella loro porzione centrale follicoli ostruiti da capelli deboli, corti e che tendevano a spezzarsi e follicoli con capelli normali. Quest'anomalia è di fatto correlata a traumi e strappi ripetuti nel corso di tricotillomania (abitudine compulsiva a strapparsi i capelli, i peli, le ciglia e le sopracciglia). *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tricomegalia - degenerazione della retina - ritardo della crescita

ORPHA3363

MIM: 275400

Questa sindrome è caratterizzata da ritardo di crescita, alopecia, sopracciglia allungate e retinite pigmentosa. Nella maggior parte dei casi è anche presente un modesto deficit cognitivo. Sono stati osservati 11 casi. È verosimile che la trasmissione sia autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (luglio 2006)*.

Associazioni

ANDE - Associazione Nazionale Displasia Ectodermica

Tricostasi spinulosa

ORPHA866

La tricostasi spinulosa è un'anomalia evolutiva dei follicoli pilosebacei, descritta nel 1911 da K. Galewski, che causa comedoni prominenti sul viso, sul tronco, sugli arti superiori e sul cuoio capelluto e che contengono fino a 50 abbozzi di capelli lanuginosi. Si possono verificare episodi infiammatori. Il trattamento si basa sull'applicazione locale di acido retinoico e/o sull'uso di agenti depilanti. Questa malattia deve essere differenziata dai pili multigemini. *Autore: Dott. P. Reygagne (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tricotodistrofia

ORPHA33364

La tricotodistrofia (TTD) definisce un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da capelli corti e fragili, che presentano carenza di zolfo (secondaria a un'anomalia della sintesi delle cheratine che contengono zolfo). La prevalenza non è nota, ma sembra piuttosto rara. Le tricotodistrofie comprendono numerose sindromi, che colpiscono soprattutto gli organi di origine neuroectodermica. Il quadro clinico è caratterizzato, tra l'altro, da capelli fragili, spesso associati a ritardo mentale, ittiosi congenita e displasia ungueale. Questi difetti sono di solito evidenti alla nascita, ma hanno un'espressione clinica variabile. La TTD è una malattia genetica autosomica recessiva. Circa la metà dei pazienti presenta spiccata fotosensibilità, secondaria ad

anomalie da difetto di riparo del DNA danneggiato dai raggi ultravioletti. In molti casi, il problema del riparo del DNA è simile a quello osservato nello xeroderma pigmentoso, tipo D. La maggior parte dei pazienti fotosensibili (95%) presenta una mutazione del gene XPD (ERCC2), localizzato in 19q13.2-q13.3. Gli altri casi sono dovuti a mutazioni del gene XPB. Questi geni codificano per le subunità elicasi/ATPasi dipendenti dal DNA, correlate al fattore di trascrizione TFIIH. Non è stato ancora isolato nessun gene nei pazienti non fotosensibili. La diagnosi di TTD si basa sulla presenza di capelli corti e fragili, con alternanza di strisce scure e chiare al microscopio a luce polarizzata (aspetto "a coda di tigre"), sulla presenza di tricoschisi e sull'assenza e sull'anomalia della cuticola al microscopio elettronico. La diagnosi differenziale si pone con l'alopecia congenita. La diagnosi prenatale è possibile, attraverso la misurazione del grado di riparo del DNA nel trofoblasto o sugli amniociti. Le varianti della TTD, in rapporto alle loro diverse associazioni, sono: la sindrome BIDS (TTD tipo D, o sindrome Amish-capelli fragili), la sindrome IBIDS (TTD tipo E o sindrome di Tay), la sindrome PIBIDS (TTD tipo F), la sindrome di Sabinas (TTD tipo B), la sindrome SIBIDS, l'ONMRS (sindrome di Itin) e la sindrome di Pollitt (TTD tipo C). Non è disponibile nessuna terapia specifica. *Autori: Dott. A. Rossi e Dott. Cantisani (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tricotodistrofia - fotosensibilità

Vedere: Sindrome PIBIDS

Tricotodistrofia - osteosclerosi

Vedere: Sindrome SIBIDS

Tricotodistrofia - sindrome neurocutanea

Vedere: Sindrome di Pollitt

Tricotodistrofia, tipo B

Vedere: Sindrome dei capelli fragili, tipo Sabinas

Tricotodistrofia, tipo C

Vedere: Sindrome di Pollitt

Tricotodistrofia, tipo D

Vedere: Sindrome BIDS

Tricotodistrofia, tipo F

Vedere: Sindrome PIBIDS

Tricotodistrofia, tipo G

Vedere: Onico-trico-displasia - neutropenia

Tricromazia oligoconica

ORPHA75378

La tricromazia oligoconica è una rara forma non progressiva di disfunzione dei coni, i fotorecettori della retina, caratterizzata da ridotta acuità visiva, con retina apparentemente normale, assente o ridotta risposta dei coni all'elettroretinogramma, normale visione dei colori. La sindrome è molto rara, infatti sono stati osservati solo 14 casi. Le persone affette presentano un'acuità visiva ridotta fin dalla giovane età e, di solito, una leggera fotofobia. L'acuità visiva, al meglio della correzione, varia di solito tra 6/12 e 6/36. L'esame del fondo oculare è normale. L'elettroretinogramma rivela l'assenza o un'anomala risposta dei coni. Il test della visione dei colori è, in gene-

re, normale, anche se alcuni pazienti presentano una lieve riduzione nella capacità di discriminare i colori. Questa caratteristica contraddistingue la malattia dalle forme di distrofia ereditaria dei coni, nelle quali, invece, la visione dei colori è danneggiata in modo significativo. Sebbene diversi casi siano sporadici, la malattia è probabilmente ereditata come carattere autosomico recessivo, in quanto sono state riportate coppie di fratelli affetti. In una famiglia è stata osservata una trasmissione dominante a penetranza incompleta. Il gene malattia non è ancora stato identificato. Non è chiara la ragione della presenza di una visione normale dei colori, in presenza di una ridotta acuità visiva e l'evidenza elettrofisiologica di una grave disfunzione dei coni. È stato suggerito che i pazienti abbiano un numero ridotto di coni normali e funzionali e che conservino solo tre tipi di coni in proporzioni normali, tali da rendere normale la visione dei colori (tricomazia). La diagnosi si basa sul test della visione dei colori e l'elettroretinogramma. La tricomazia oligoconica deve essere differenziata dalle altre sindromi legate alla disfunzione dei coni, ossia l'acromatopsia (si veda questo termine) e la malattia dell'occhio di Bornholm. La consulenza genetica in questi pazienti e nelle loro famiglie deve tenere conto dell'evidenza di una possibile trasmissione autosomica recessiva (in assenza di casi familiari in grado di fornire evidenze diverse). Non è disponibile una terapia efficace per il trattamento di questa anomalia retinica. I pazienti necessitano di sussidi visivi specifici: occhiali oscurati, quando la fotofobia è una caratteristica preminente. Una piccola parte dei pazienti, che presenta una maggiore perdita della vista, può beneficiare di altri sussidi. Anche se solo pochi pazienti hanno effettuato regolari follow-up, la prognosi appare buona in quanto la malattia di solito non è progressiva. *Autore: Prof. A. T. Moore (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Trigonocefalia - bassa statura - ritardo della crescita

ORPHA3369

MIM: 314320

Questa sindrome è caratterizzata da bassa statura, trigonocefalia e ritardo dello sviluppo psicomotorio. È stata descritta in 3 maschi. Uno di essi presentava ritardo mentale medio, gli altri due ritardo psicomotorio. È stata ipotizzata una trasmissione legata all'X, anche se non si può escludere un'eredità autosomica recessiva. *Autore: team editoriale di Orphanet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Trigonocefalia isolata

ORPHA3366

MIM: 190440

La trigonocefalia isolata è una forma non sindromica di craniosinostosi caratterizzata dalla fusione prematura della sutura metopica. L'incidenza è stimata in 1/15.000 nati. I maschi sono colpiti più frequentemente rispetto alle femmine (rapporto 2:1) e la frequenza dei gemelli trigonocefalici è inaspettatamente elevata. La chiusura prematura della sutura metopica determina una deformazione della porzione anteriore della calotta cranica con fronte triangolare. Nelle forme leggere, è visibile solo la prominente della sutura metopica mentre, nelle forme più gravi, i contorni orbitali superiori sono marcatamente ristretti nelle regioni frontale e temporale, causando ipotelorismo. Lo sviluppo psicomotorio è di solito normale e la maggior parte dei casi presenta sintomi lievi e sporadici, ma sono state osservate forme familiari a trasmissione apparentemente autosomica dominante (il 7-8% di tutti i casi). La causa genetica della trigonocefalia isolata non è ancora stata definita. Tuttavia, il tasso di con-

cordanza della trigonocefalia isolata nei gemelli monoziogoti è del 43%, suggerendo che questa malattia sia dovuta sia a fattori genetici che ambientali. La diagnosi si basa sull'esame clinico ed ecografico, sulla valutazione radiologica con i raggi X, sulle scansioni 3D TAC e/o sulla risonanza magnetica del cranio. Dato che la fusione della sutura metopica avviene in condizioni fisiologiche nella prima infanzia, le scansioni TAC finalizzate a individuare la sinostosi metopica devono essere effettuate prima dei sei mesi di vita, per evitare una diagnosi errata. La fusione prematura della sutura metopica è presente sia nelle forme sindromiche che in quelle isolate di sinostosi. La diagnosi differenziale si pone con la trisomia 13 e altre patologie cromosomiche (delezione distale 9p e 11q) e con la sindrome C (si vedano questi termini), e si basa sulla presenza di difetti multipli (dismorfismi facciali, anomalie degli organi e deficit cognitivo) nelle forme sindromiche. L'esposizione del feto all'acido valproico è di solito causa di trigonocefalia, che, in questo caso, si associa a deficit cognitivo e dismorfismi; di conseguenza, la sindrome fetale da valproato (si veda questo termine) dovrebbe entrare nella diagnosi differenziale. La chirurgia è l'unico trattamento possibile per la correzione della deformazione cranica. Viene effettuata un'orbitocranio-plastica primaria, secondo diverse tecniche che prevedono la ricostruzione con fissazione metallica oppure l'uso di innesti ossei primari e di fissazioni riassorbibili, in grado di espandere la regione frontale. L'espansione antero-laterale dell'orlo orbitale superiore, la stabilizzazione del costruito attraverso innesti ossei e la fissazione riassorbibile consentono di ottenere buoni risultati estetici, con un'incidenza bassa di un secondo intervento. L'esito clinico per i pazienti che sono stati corretti chirurgicamente è di solito soddisfacente, con una bassa probabilità di interventi aggiuntivi, in particolare nelle forme meno gravi. In rari casi si può riformare la prominente metopica. *Autori: Dott. D. Renier e Dott. J. Bonaventure (ottobre 2008)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare delle craniosinostosi non sindromiche (geni FGFR1, FGFR2 e FGFR3)
Ospedali Galliera, GENOVA

Dr. COVIELLO Domenico, Dr. PERRONI Lucia

Trigonocefalia - naso bifido - anomalie delle estremità

ORPHA3368

MIM: 275595

Questa sindrome è caratterizzata da trigonocefalia, brachicefalia, naso globoso (bifido alla punta), micrognazia, macrostomia, ipotonìa e metatarsi e falangi relativamente tozzi. È stata descritta in un fratello e una sorella nati da genitori consanguinei. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Trigonocefalia - pollici larghi

ORPHA3365

Questa sindrome è caratterizzata da trigonocefalia neonatale e anomalie multiple che comprendono la craniosinostosi, orbite basse, naso particolare, deviazione delle falangi terminali del I, II e V dito e dita dei piedi larghi con duplicazione della falange terminale. È stata descritta in una donna e suo figlio. È trasmessa come carattere autosomico dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (gennaio 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Trimetilaminuria

ORPHA35056

MIM: 602079

La trimetilaminuria è una malattia del metabolismo, caratte-

rizzata da un forte odore del corpo simile a quello del pesce marcio. La prevalenza non è nota. È presente alla nascita ma diventa evidente solo quando il bambino viene svezzato o quando inizia a ingerire cibi che contengono precursori della trimetilamina (come la colina, la lecitina e la carnitina). Il cattivo odore è dovuto a una escrezione eccessiva di trimetilamina (TMA) attraverso il sudore, la saliva, le urine, il respiro e le secrezioni vaginali. L'odore diventa più forte dopo gli sforzi fisici, con l'aumento della temperatura e i cambiamenti dell'umore e può manifestarsi in maniera intermittente. Nelle donne l'odore tende ad aumentare prima o in concomitanza delle mestruazioni. Le persone affette presentano vari disturbi relazionali, tendono ad esempio a essere più riservati, a isolarsi socialmente, ad avere un'attenzione ossessiva alla pulizia personale, mostrano depressione clinica, interrompono la frequenza scolastica, hanno problemi coniugali e sono inclini al suicidio. In alcuni casi è stato osservato che la trimetilaminuria può presentarsi in associazione ad altre malattie come la sindrome di Prader-Willi (si veda questo termine), le crisi e i disturbi del comportamento. Può essere ereditata con modalità autosomica recessiva oppure essere acquisita. Nel primo caso è dovuta alle mutazioni omozigoti o eterozigoti composte del gene mono-ossigenasi-3 contenente la flavina (FMO3; 1q24.3), che causa una disfunzione del sistema microsomiale epatico delle ossidasi, responsabile della metabolizzazione della trimetilamina (TMA) maleodorante nell'inodore trimetilamina N-ossidata. Sono state descritte numerose mutazioni del gene FMO3 e uno studio inglese ha riportato una frequenza dell'1%. Le malattie croniche del fegato possono causare un aumento di escrezione di trimetilamina (TMA) in elevata quantità, a seguito di un difetto del metabolismo della trimetilamina (TMA). La trimetilaminuria viene diagnosticata attraverso la misurazione dell'escrezione di trimetilamina (TMA) sulle urine. Gli studi di genetica molecolare e i test di valutazione dei precursori della trimetilamina (TMA) possono confermare la diagnosi che, tuttavia, può essere ritardata da diversi fattori, quali la mancata presa di coscienza della propria condizione da parte del paziente, la necessità di consultare uno specialista, l'incapacità di alcune persone di individuare il cattivo odore. La diagnosi differenziale si pone con le cause locali che possono determinare un'alterata percezione olfattiva, la scarsa igiene personale, le cause sistemiche di cattivo odore (come le malattie croniche epatiche o renali) e altre condizioni come le infezioni dell'apparato genitourinario. La consulenza genetica deve essere proposta ai pazienti che presentano la forma ereditaria. Non sono disponibili cure efficaci. È importante comprendere la natura della condizione per riuscire a gestire il paziente. Il cattivo odore può essere ridotto ricorrendo a una dieta povera di precursori della trimetilamina (TMA) (evitare o ridurre il consumo di pesce, piselli, fegato e uova), con brevi terapie a base di antibiotici (metronidazolo o neomicina) o di lattulosio. Inoltre sono utili l'uso di antitraspiranti, deodoranti, il lavaggio frequente e l'uso di saponi con pH 5.5-6.5. Ai fini del trattamento è importante introdurre il paziente in gruppi di supporto. La prognosi dipende dai problemi psicosociali o dalle patologie associate. *Autore: Dott. G. Arseculeratne (maggio 2009)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tripanosomiasi africana

ORPHA3385

La tripanosomiasi africana è una parassitosi tipica dell'Africa, anche nota come malattia del sonno africana. È causata da un protozoo del genere *Tripanosoma* ed è trasmessa dalla mosca tse-tse (genere Glossina). Il *Tripanosoma gambiense* è endemico nell'Africa centrale e occidentale, mentre il *Tripanosoma rhodesiense* nella parte est dell'Africa. Dopo una fase iniziale, con febbre e linfoadenopatia, la malattia progredisce rapidamente (in particolare nel caso del *Tripanosoma rhodesiense*) verso una meningoencefalite letale. Durante la fase linfatica, il trattamento di scelta è la pentamidina, mentre il melarsoprolo (un composto dell'arsenico) viene somministra-

to quando viene colpito il cervello. Nelle forme meningocerebrali l'alfa-difluorometilornitina tende a sostituire i trattamenti precedenti. La profilassi consiste nell'eliminare le mosche tse-tse. *Autore: Dott. L. Paris (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tripanosomiasi americana

ORPHA3386

La tripanosomiasi americana è una parassitosi tipica dell'America, nota anche come malattia di Chagas. È causata da un protozoo flagellato del genere *Tripanosoma cruzi*. La malattia colpisce da 16 a 18 milioni di persone nelle zone endemiche dell'America latina. È presente dal Texas al nord dell'Argentina, con il 40% dei casi in Brasile. Il *Tripanosoma cruzi* è trasmesso dalla puntura (durante la notte) di diverse specie di cimici, che infestano le abitazioni povere delle zone rurali (tetti e muri di paglia o stoppia). I parassiti provengono dalle feci delle cimici e infestano l'uomo attraverso le mucose o le ferite sulla cute. Si può trasmettere attraverso le emotrasfusioni e il latte e la placenta materna. Dopo una moltiplicazione locale, il parassita raggiunge per via ematica gli organi bersaglio (soprattutto attraverso il plesso nervoso cardiaco e intestinale). La fase acuta successiva all'infezione è di solito asintomatica, ma si può accompagnare a febbre, malori, mialgia, cefalea e a una lesione dall'aspetto foruncolare (chagoma), per lo più nella regione cefalica. La penetrazione del parassita per via oculare provoca la formazione di un complesso patognomico, conosciuto come "segno di Romaña": edema palpebrale monolaterale o bilaterale, poco doloroso, caratterizzato da gonfiore a livello dei gangli e, a volte, da congiuntivite. Questo stadio acuto può essere mortale per i bambini (nel caso di edema cerebrale), ma più spesso i sintomi scompaiono spontaneamente dopo 4-8 settimane. In più di un terzo delle persone infettate, la fase cronica della malattia compare dopo un periodo di latenza, che dura 10-30 anni e causa lesioni irreversibili a livello cardiaco (20-40% dei casi), del tubo digerente (megaesofago e megacolon nel 6-15% dei casi) e a livello neurologico (3% dei casi). Questa forma cronica si può associare anche a una encefalopatia cronica e morte improvvisa. La diagnosi si basa sull'individuazione dei tripanosomi nel sangue durante la fase acuta o sulla sierologia. La terapia della fase acuta prevede la somministrazione di nifurtimox o benznidazolo. Le cardiopatie croniche e la visceromegalia richiedono una terapia appropriata. La profilassi si basa sulla lotta antivettore e sul miglioramento delle condizioni di vita. *Autore: Dott. L. Paris (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Trisomia 10q distale

ORPHA96102

La trisomia 10q distale, ossia la trisomia del braccio lungo del cromosoma 10 (10q) è caratterizzata da ritardo della crescita pre- e postnatale, alcuni segni facciali peculiari, ipotonia, ritardo di accrescimento e dello sviluppo psicomotorio. Sono stati descritti circa 40 casi. Molti pazienti vengono diagnosticati durante l'infanzia. La gamma e la gravità dei sintomi e dei segni fisici può variare da caso a caso, in base alla lunghezza e alla localizzazione delle regioni duplicate del cromosoma 10q. I segni craniofacciali caratteristici comprendono la faccia piatta e rotonda, con guance prominenti, la fronte larga e prominente, le sopracciglia molto arcuate, le rime palpebrali corte e strette (blefarofimosi), l'ipertelorismo con telecanco, il naso corto, le labbra a forma di arco, con labbro superiore prominente, ipoplasia della mandibola. Sono state descritte alcune malformazioni, che comprendono le anomalie renali e quelle cardiache. Sono frequenti i difetti delle mani e/o dei piedi, le anomalie scheletriche e il criptorchidismo. La regione duplicata comprende quasi sempre il segmento 10qter, con punto di rottura prossimale più frequente in 10q24 (con va-

riazioni da q22 a q25). Sono state osservate anche duplicazioni interstiziali della regione 10q. La maggior parte dei casi di trisomia distale 10q origina dalla malsegregazione di traslocazioni bilanciate o di inversioni pericentriche presenti in un genitore, e può associarsi ad altri sbilanciamenti cromosomici. Sono state osservate anche duplicazioni intracromosomiche o traslocazioni de novo. La diagnosi viene sospettata in base ai segni clinici ed è confermata dal cariotipo e dalla ibridazione in situ fluorescente (FISH) con sonde specifiche per la regione 10q. Il rischio di ricorrenza tra i fratelli dipende dal cariotipo dei genitori. La diagnosi prenatale è possibile con le analisi citogenetiche. La presa in carico è multidisciplinare e esclusivamente sintomatica. Ad ogni paziente deve essere offerto un programma educativo (linguaggio, terapia occupazionale e fisica) e riabilitativo precoce. La prognosi è variabile. Una parte dei casi noti è morta durante l'infanzia per problemi respiratori. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2009)*.

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Trisomia 10qter

Vedere: Trisomia 10q distale

Trisomia 12p non distale

ORPHA1699

La trisomia 12p non distale è una patologia cromosomica estremamente rara (sono stati descritti circa una trentina di casi), caratterizzata da dismorfismi craniofacciali (viso tondo, guance paffute, fronte alta e prominente, radice del naso larga e schiacciata, naso corto con narici anteverse, filtro lungo, labbro inferiore prominente e anteverso, orecchie a bassa attaccatura con elice abnormemente ripiegato e antielice prominente), ritardo della crescita postnatale, ritardo psicomotorio, ipotonia generalizzata, mani corte e larghe e/o altre anomalie. *Autore: team editoriale di Orphanet (giugno 2006)*.

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Trisomia 12p non telomerica

Vedere: Trisomia 12p non distale

Trisomia 13

ORPHA3378

La trisomia 13 è un'anomalia cromosomica causata dalla presenza di un cromosoma 13 in sovrannumero ed è caratterizzata da malformazioni cerebrali (oloprosencefalia), dismorfismi facciali, anomalie oculari, polidattilia postassiale, malformazioni viscerali (cardiopatia) e grave ritardo psicomotorio. L'incidenza è stimata in circa 1/8.000-1/15.000 neonati. Nei feti affetti la morte endouterina si verifica in oltre il 95% dei casi. I sintomi neurologici sono gravi, con ipotonia e iporeattività e apparente assenza di percezione dell'ambiente. L'oloprosencefalia (difetto della separazione del cervello nei due emisferi) è presente nel 70% dei casi e può estrinsecarsi alla risonanza magnetica con un grado variabile di fusione degli emisferi. Le anomalie facciali sono eterogenee e di gravità variabile, dall'ipertelorismo, all'agenesia premaxillare (80% dei casi), alla cebocefalia o alla ciclopia, in assenza dello scheletro nasale. Possono anche essere presenti labiopalatoschisi, micro- o anoftalmia, coloboma (anche in assenza di malformazioni cerebrali maggiori), aplasia cutanea della regione occipitale, polidattilia postassiale e cardiopatie congenite (80% dei casi) e urogenitali. La trisomia 13 libera riguarda circa il 75% dei casi. Nel 20% dei casi, la trisomia 13 si associa alla traslocazione robertsoniana nella quale il cromosoma soprannumerario 13 è attaccato a un altro cromosoma acrocentrico (cromosoma 13, 14, 15, 21 o 22). In rari casi, la sindrome è

causata da una traslocazione reciproca tra il cromosoma 13 e un cromosoma non acrocentrico. La trisomia 13 in mosaico (in cui sono presenti sia cellule trisomiche che normali) è stata descritta in alcuni pazienti con un quadro clinico che varia dal fenotipo normale a quello della trisomia 13 classica, in rapporto al numero delle cellule trisomiche presenti nei tessuti. Il rischio di ricorrenza della trisomia (13, 18 e 21) nelle famiglie nelle quali è presente un caso indice con trisomia 13 è circa 1%. Tuttavia, nelle famiglie nelle quali la trisomia 13 si associa a una traslocazione (robertsoniana o bilanciata), il rischio di ricorrenza è più elevato, se un genitore è portatore della traslocazione bilanciata. La trisomia 13 può essere sospettata in gravidanza con l'ecografia (oloprosencefalia, polidattilia), e può essere confermata dall'analisi del cariotipo fetale. La presa in carico è solo di supporto. Il trattamento chirurgico delle malformazioni può migliorare solo minimamente la prognosi poco favorevole associata a questa sindrome: la metà dei pazienti muore entro il primo mese di vita e il 90% entro il primo anno per complicazioni cardiache, renali o neurologiche. Sono stati descritti pazienti sopravvissuti (in alcuni casi fino a età adulta), nei quali è spesso presente la trisomia in mosaico o la trisomia parziale, in assenza di gravi malformazioni cerebrali. In generale, i pazienti non in mosaico hanno una limitata autonomia (assenza del linguaggio e di deambulazione). *Autore: Prof. A. Verloes (maggio 2008)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y mediante QF-PCR

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y mediante QF-PCR

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)

Dr. CAPONE Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome di Patau

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi citogenetica della trisomia 13

Ospedale S. Andrea - ASL VC, VERCELLI

Dr. BIROLI Ester

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y mediante QF-PCR

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA

Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Associazioni

Fedra ONLUS

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

SOFT Italia - Organizzazione di Supporto per le Trisomie 13 e 18 e Disordini Correlati

Trisomia 18

ORPHA3380

La trisomia 18 è un'anomalia cromosomica caratterizzata dalla presenza di un cromosoma 18 in sovrannumero associata a ritardo della crescita, dolicocefalia, facies caratteristica, anomalie degli arti e malformazioni viscerali. L'incidenza è stimata in circa 1/6.000-1/8.000 nati. Oltre il 95% dei feti affetti muore in utero. Per motivi non noti, il tasso di soprav-

vivenza è più alto nelle femmine rispetto ai maschi, con una predominanza delle femmine tra i soggetti nati vivi con trisomia 18. Nelle prime settimane di vita sono presenti ipotonia, iporeattività e difficoltà alimentari (scarsa suzione), seguite dalla progressione verso l'ipertono con l'apparente perdita della percezione dell'ambiente circostante. Le caratteristiche cliniche più comuni riguardano il ritardo della crescita prenatale e postnatale, l'aspetto emaciato con ipotrofia, la microcefalia con cranio stretto e dolicocefalia, la microretrognazia, l'ipertelorismo, le orecchie angolate a disegno semplice. Le anomalie dei piedi comprendono il piede equinovaro e/o a piccozza, con sovrapposizione delle dita (il V e il II dito ricoprono il IV e il III). Le malformazioni sono comuni con interessamento oculare (microftalmia, coloboma), cardiaco (in oltre il 90% dei casi), del tubo digerente (atresia esofagea, malformazioni anorettali), del tratto genitourinario (idronefrosi, agenesia mono-bilaterale). Meno comunemente si possono osservare labiopalatoschisi, artrogriposi, aplasia del radio, spina bifida, anencefalia, oloprosencefalia e onfalocela. La maggioranza dei casi si associa alla trisomia 18 libera. La trisomia 18 in mosaico è stata osservata in alcuni pazienti che presentano un quadro clinico che varia dalla forma classica di trisomia 18, a un fenotipo normale, in rapporto al numero delle cellule trisomiche presenti nei tessuti. Il fenotipo della trisomia 18 è dovuto alla presenza di tre copie della regione 18q11-q12. Il rischio di ricorrenza di trisomia (13, 18 e 21) nelle famiglie con un caso indice è circa 1%. Tuttavia, nelle famiglie nelle quali la trisomia 18 è causata da una traslocazione, il rischio di ricorrenza è maggiore, se un genitore è portatore di una traslocazione bilanciata. La trisomia 18 può essere sospettata durante la gravidanza con l'ecografia (ritardo di crescita, malformazioni, cisti multiple dei plessi corioidei) e può essere confermata con l'analisi del cariotipo fetale. Anche i marcatori sierici (utilizzati per la diagnosi di trisomia 21) possono essere alterati. La presa in carico è solo di supporto. Il trattamento chirurgico delle malformazioni riesce a migliorare solo minimamente la prognosi infausta di questa sindrome. Il 90% dei bambini muore nel primo anno di vita a causa delle complicazioni cardiache, renali o neurologiche o delle infezioni ricorrenti. Sono stati osservati pazienti sopravvissuti (in alcuni casi fino a età adulta), soprattutto in presenza di trisomia in mosaico o trisomia parziale (secondaria a traslocazione). La maggioranza dei pazienti non in mosaico sviluppa un'autonomia molto limitata (assenza del linguaggio e della deambulazione). Il ritardo della crescita è significativo. *Autore: Prof. A. Verloes (maggio 2008)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI
Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y mediante QF-PCR

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y mediante QF-PCR

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y

Associazione Cante di Montevercchio, FANO (PU)

Dr. CAPONE Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome di Edwards

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi citogenetica della trisomia 18

Ospedale S. Andrea - ASL VC, VERCELLI

Dr. BIROLI Ester

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y mediante QF-PCR

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA

Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Associazioni

Fedra ONLUS

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

SOFT Italia - Organizzazione di Supporto per le Trisomie 13 e 18 e Disordini Correlati

Trisomia 21

ORPHA870

MIM: 190685

La trisomia 21, o sindrome di Down è un'anomalia cromosomica caratterizzata dalla presenza di un cromosoma 21 (completo o di parte di esso) in sovrannumero. Sebbene la trisomia 21 non sia un'anomalia rara, in molti Paesi l'incidenza alla nascita è diminuita in modo significativo in base all'uso sistematico delle indagini prenatali. La prevalenza alla nascita in Francia è attualmente stimata in 1/2.000 nati vivi. Le conseguenze comuni sono il ritardo mentale, di entità variabile, spesso lieve, l'ipotonia muscolare e la lassità articolare, che sono pressoché costanti e spesso si associano a dismorfismi e al rischio di complicazioni che rendono necessario un follow-up adeguato. I dismorfismi (rime palpebrali oblique verso l'alto, epicanico, collo piatto, faccia tonda, naso piccolo, plica palmare unica bilaterale) possono essere lievi e non costituiscono caratteristiche patognomoniche della malattia. Le principali malformazioni e complicazioni comprendono le cardiopatie (canale atrioventricolare), le malformazioni intestinali (atresia duodenale), la cataratta congenita, la bassa statura, la malattia di Hirschsprung, la sindrome di West (si vedano questi termini), le crisi epilettiche, la leucemia, l'apnea durante il sonno, i deficit sensitivi, le patologie autoimmuni e endocrine (ipotiroidismo, intolleranza al glutine, diabete, alopecia), l'invecchiamento precoce e la malattia di Alzheimer. Nel 95% dei casi, la trisomia 21 è "libera" (ossia il cromosoma in sovrannumero origina da una non disgiunzione casuale durante la meiosi) e omogenea; è invece "libera" e in mosaico nel 2-3% dei casi. Infine, nel 2-3% dei casi, il cromosoma o la porzione di cromosoma 21 in sovrannumero si integra su un altro cromosoma (traslocazione del cromosoma 21 su un altro cromosoma). La diagnosi si basa sul cariotipo, che permette di escludere la sindrome di Zellweger, la delezione 9qter (si vedano questi termini) o altre anomalie cromosomiche. Per i genitori di un bambino affetto da trisomia 21 "libera", il rischio di ricorrenza varia solo leggermente (1% fino ai 40 anni, a seconda dell'età della madre). Nel caso della sindrome di Down da traslocazione, il rischio è più alto solo se uno dei genitori è portatore della traslocazione in forma bilanciata. Per una ragazza affetta dalla sindrome di Down, il rischio di trasmettere la malattia ai figli è 1/3. Nel 70-75% dei feti affetti dalla sindrome di Down, l'ultrasonografia nel primo trimestre mostra un aumento della traslucenza nucale. Gli esami del secondo trimestre mostrano nel 60% dei casi la presenza di difetti che si possono associare ad alterazioni morfologiche minori. La diagnosi prenatale può confermare il cariotipo fetale con l'amniocentesi o il prelievo dei villi coriali. È essenziale un programma educativo precoce. Deve essere attuato un programma adeguato di tipo rieducativo, educativo e sociale, che abbia come scopo la migliore realizzazione personale e l'integrazione sociale, di solito in un ambiente normale. È utile il follow-up medico, per monitorare il rischio elevato di sviluppare altre patologie. L'assistenza è necessaria durante l'età adulta e deve comprendere anche la rieducazione. L'aspettativa di vita è al momento superiore ai 50 anni. *Autori: Dott. R. Touraine e Dott. B. de Fréminville (agosto 2007)*.

Laboratori

Diagnosi di citogenetica molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y

Università degli Studi di Napoli "Federico II", NAPOLI

Dr. CONTI Anna, Dr. GENESIO Rita, Pr. NITSCH Lucio

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y mediante QF-PCR

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. MAGGI Federico, Pr. SIMONI Giuseppe

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y mediante QF-PCR

Istituto CSS-Mendel, ROMA

Dr. MINGARELLI Rita, Dr. NOVELLI Antonio

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y

Associazione Cante di Montevecchio, FANO (PU)

Dr. CAPONE Lucia

Diagnosi molecolare della sindrome di Down

Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, TORINO

Dr. DE LEO Cristina, Dr. RESTAGNO Gabriella, Dr. SBAIZ Luca

Diagnosi citogenetica della sindrome di Down

Ospedale S. Andrea - ASL VC, VERCELLI

Dr. BIROLI Ester

Diagnosi molecolare delle aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y mediante QF-PCR

Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, CATANIA

Dr. DE GREGORIO Laura, Dr. VIOLA Alessandra

Associazioni

AIPD - Associazione Italiana Persone Down - ONLUS

Fondazione Italiana verso il Futuro - ONLUS

UNIDOWN - Unione Nazionale Down - ONLUS

CEPIM - Centro Italiano Down - ONLUS

AGPD - Associazione Genitori e Persone con Sindrome di Down - ONLUS

VIVI DOWN - Associazione Italiana per la Ricerca Scientifica e per la Tutela della Persona Down - ONLUS

Fedra ONLUS

AT 21 - Associazione Trisomia 21 - ONLUS

ANIGESCP - Associazione Nazionale Italiana Genitori di Sordociechi Pluriminorati

AGbD - Associazione Sindrome di Down - ONLUS

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Trisomia 6p distale

ORPHA1745

La trisomia 6p distale, ossia la trisomia del braccio corto del cromosoma 6p è caratterizzata da ritardo della crescita pre- e postnatale, alcuni dismorfismi facciali peculiari (che riguardano soprattutto gli occhi), la microcefalia e il ritardo dello sviluppo. Sono stati descritti circa 40 casi. I segni craniofacciali riguardano la fronte prominente, le rime palpebrali corte e strette (blefarofimosi), la ptosi palpebrale, l'ipotelorismo con sella nasale prominente, il naso corto e globoso, la bocca piccola con labbra sottili, il mento piccolo e appuntito e le orecchie a basso impianto con lobi iposviluppati. Sono state descritte alcune malformazioni, che comprendono le cardiopatie congenite (difetto del setto interatriale, difetto del setto interventricolare, dotto arterioso pervio; si vedano questi termini) e le anomalie renali, compresa l'idronefrosi e l'ipoplasia renale. Possono essere presenti la cataratta, la microcornea e lo strabismo. La regione duplicata comprende quasi sempre il segmento 6pter, con punto di rottura prossimale compreso tra 6p21 e 6p25. Sono state descritte duplicazioni interstiziali di 6p con fenotipi diversi, che correlano con le dimensioni e la localizzazione del segmento sbilanciato. Numerosi casi di trisomia distale 6p originano dalla malsegregazione di una traslocazione familiare bilanciata, o di una inversione pericentrica e si associano ad altri sbilanciamenti cromosomici. Sono state osservate anche duplicazioni intracromosomiche o traslocazioni de novo. La diagnosi si basa sui segni clinici e viene confermata con il cariotipo e l'ibridazione in situ fluorescente (FISH), con sonde specifiche per la regione 6p. Il rischio di ricorrenza tra i fratelli dipende dal cariotipo dei genitori. È possibile la diagnosi citogenetica prenatale. La presa

in carico è multidisciplinare ed esclusivamente sintomatica. A tutti i pazienti deve essere offerto un programma educativo e riabilitativo precoce. La prognosi è variabile. Una parte dei pazienti muore durante l'infanzia per problemi respiratori o gravi problemi di alimentazione. *Autore: team editoriale di Orphanet (febbraio 2009)*.

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Trisomia 6pter

Vedere: Trisomia 6p distale

Trisomia 8

ORPHA3381

Associazioni

Fedra ONLUS

Trisomia 8 in mosaico

ORPHA96061

La trisomia 8 in mosaico è una malattia cromosomica caratterizzata dalla presenza di tre copie del cromosoma 8 in alcune cellule dell'organismo. È caratterizzata da dismorfismi facciali, lieve ritardo mentale, difetti urinari, scheletrici e articolari e cardiopatia. L'incidenza annuale varia tra 1/25.000 e 1/50.000. I maschi sono colpiti più frequentemente rispetto alle femmine (rapporto tra i sessi 5:1). I dismorfismi facciali consistono in un allungamento del cranio (scafocefalia), fronte prominente, ipertelorismo, occhi infossati (50%), naso largo con narici anteverse (60%), micrognazia (con labbra inferiori anteverse), padiglioni auricolari grandi e displastici, con antelici prominenti e grandi lobi. Altri possibili segni clinici sono l'agenesia del corpo calloso, la palatoschisi o il palato alto e ogivale (8%), il collo largo e corto, l'alta statura, il tronco sottile e allungato e il restringimento delle spalle e del bacino. Sono frequenti (40% e 25% rispettivamente) le anomalie urinarie (idronefrosi, reflusso vescicoureterale) e dei grandi vasi. Sono comuni la camptodattilia (70%), l'artrogriposi delle articolazioni (che peggiora con il tempo), la plicatura palmare (nei neonati) e plantare profonda (75%), l'ipoplasia o l'agenesia delle rotule, i difetti vertebrali (65%: anomalie della segmentazione, anomalie costali, scoliosi ecc.), l'opacità corneale e lo strabismo. La maggior parte dei pazienti presenta un ritardo mentale moderato (QI tra 50 e 75), mentre alcuni hanno un'intelligenza normale. Non esiste una correlazione tra la percentuale delle cellule trisomiche e la gravità del ritardo mentale. La trisomia 8 in mosaico è causata da un evento postzigotico (errore nella segregazione cromosomica durante la mitosi in un feto che ha un cariotipo normale o la correzione spontanea della trisomia 8). La trisomia 8 completa è dovuta a un errore della segregazione cromosomica durante la meiosi e spesso provoca l'aborto nel primo semestre. Nei rari casi in cui il feto sopravvive, presenta un fenotipo analogo a quello osservato nella trisomia in mosaico. I pazienti con isocromosoma 8p (tetrasomia del braccio corto (p) del cromosoma 8) hanno un fenotipo analogo a quello dei pazienti con trisomia 8p (si veda questo termine). La diagnosi si basa sull'analisi del cariotipo. La consulenza genetica è rassicurante, dato che la trisomia 8 è quasi sempre un difetto de novo e presenta un basso rischio di ricorrenza. La diagnosi prenatale è possibile con l'analisi citogenetica. L'agenesia del corpo calloso è il criterio ecografico più importante per la diagnosi della sindrome. La presa in carico richiede un approccio multidisciplinare. In alcuni casi può essere indicata la cardiocirurgia. La trisomia 8 in mosaico predispone ai tumori di Wilms, alle mielodisplasie e alla leucemia mieloide (si vedano questi termini). Alcuni pazienti affetti da trisomia 8 in mosaico hanno avuto figli. In assenza di malformazioni gravi, l'attesa di vita è normale. *Autore: Prof. A. Verloes (aprile 2009)*.

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Trisomia Xq28

ORPHA1762

MIM: 300260

Le duplicazioni distali Xq fanno riferimento a patologie cromosomiche che coinvolgono il braccio lungo del cromosoma X (Xq). I sintomi clinici sono molto variabili nei singoli pazienti, soprattutto in rapporto al contenuto genico del segmento duplicato. La prevalenza delle duplicazioni Xq è tuttora sconosciuta. Sono stati descritti circa 40 casi di disomia funzionale Xq28 da riarrangiamenti citogeneticamente evidenti e circa 50 casi di duplicazione criptica, che coinvolgono il gene MECP2 (ritardo mentale, spasticità progressiva, legata al cromosoma X; si veda questo termine). La duplicazione distale più comune interessa la regione Xq28 e produce un quadro clinico riconoscibile con dismorfismi facciali caratteristici (chiusura prematura delle fontanelle o sutura metopica prominente, faccia ampia con gote piene, epicanto, orecchie larghe, labbra piccole e aperte, anomalie delle orecchie, naso appuntito, palato anormale e ipotonia facciale), ipotonia assiale, grave ritardo dello sviluppo, gravi difficoltà dell'alimentazione, anomalie dei genitali e suscettibilità alle infezioni. Le duplicazioni Xq possono essere causate sia da una duplicazione intracromosomica che da una traslocazione sbilanciata X/Y o X/autosoma. Nei maschi XY, la disomia strutturale del cromosoma X produce sempre una disomia funzionale. Nelle femmine, la perdita della compensazione della dose genica del cromosoma X può dipendere da vari meccanismi, compresa l'inattivazione sfavorevole, la presenza di un punto di rottura che separa un tratto dell'X dal centro di inattivazione in cis, o un piccolo cromosoma ad anello. Il gene MECP2 localizzato in Xq28 è il gene più importante sensibile all'effetto di dose che è responsabile del fenotipo della duplicazione distale Xq. La diagnosi si basa sui segni clinici ed è confermata con tecniche di CGH-array. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Prader-Willi e con la sindrome alfa talassemia - ritardo mentale, legato all'X (ATR-X) (si vedano questi termini). Il rischio di ricorrenza è significativo, se è presente un riarrangiamento strutturale in uno dei genitori; l'anomalia più comune riguarda una duplicazione intracromosomica ereditata dalla madre. La diagnosi prenatale è possibile con le analisi citogenetiche, compresa la FISH e le tecniche di quantificazione del DNA. La presa in carico è multidisciplinare e solo sintomatica, ed è principalmente rivolta alla prevenzione della malnutrizione e delle infezioni ricorrenti. A tutti i pazienti deve essere offerto un supporto educativo e riabilitativo. I difetti congeniti non contribuiscono significativamente alla morbilità della sindrome. La morte precoce (prima dei 25 anni di vita) è stata riportata nel 55% dei pazienti con duplicazione del gene MECP2; sono stati descritti anche alcuni casi di morte durante l'infanzia a causa delle infezioni. *Autore: Dott. D. Sanlaville, Dott. C. Schluth-Bolard, Dott. C. Turleau (febbraio 2009)*. Tratto da Distal Xq duplication and functional Xq disomy. Orphanet J Rare Dis. 2009; 4:4.

Associazioni

SINCRO - Associazione Sindromi Cromosomiche e Genetiche

Tritanopia

ORPHA88629

MIM: 190900

La tritanopia è una forma estremamente rara di cecità ai colori, caratterizzata dall'assenza della visione blu. Colpisce 1/13.000-1/15.000 neonati. La tritanopia è trasmessa come carattere autosomico dominante e si associa a un difetto o alla disfunzione del fotorecettore dei coni sensibile al blu. La malattia è dovuta alle mutazioni nel gene che codifica per il pigmento della visione sensibile al blu. La visione del rosso e del verde è normale. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tritanopia congenita

Vedere: Tritanopia

Trombastenia di Glanzmann

ORPHA849

MIM: 187800

La trombastenia di Glanzmann (GT) è una sindrome emorragica, che colpisce la linea megacariocitica ed è caratterizzata dalla perdita dell'aggregazione piastrinica. La sindrome è rara, ma la sua prevalenza non è nota. Il quadro clinico è variabile: alcuni pazienti presentano solo un minimo sanguinamento, mentre altri mostrano emorragie frequenti, gravi e potenzialmente fatali. Le sedi dell'emorragia sono bene definite: sono pressoché costanti la porpora, l'epistassi, l'emorragia gengivale e la menorraggia; le emorragie gastrointestinali e l'ematuria sono meno comuni. Nella maggior parte dei casi, i sintomi emorragici compaiono subito dopo la nascita, anche se occasionalmente la GT viene diagnosticata più tardi. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo. Il difetto molecolare consiste in una anomalia quantitativa e/o qualitativa dell'integrina alfa2b beta3. Questo recettore media il legame delle proteine di adesione, che assicurano la formazione degli aggregati piastrinici e la formazione di trombi nei siti danneggiati dei vasi sanguigni. La diagnosi si basa sull'emorragia mucocutanea, sull'assenza dell'aggregazione piastrinica in risposta agli stimoli fisiologici, con morfologia e numero delle piastrine normali. Il deficit piastrinico dell'alfa2b beta3 o il suo mancato funzionamento devono venire confermati, ad esempio con la citometria a flusso. Per evitare l'alloimmunizzazione piastrinica, la presa in carico terapeutica deve comprendere, se possibile, trattamenti emostatici locali e/o la somministrazione di dDAVP (desmopressina). Quando questi metodi sono inefficaci, o in previsione di un intervento chirurgico, la presa in carico si basa sulla trasfusione di concentrati piastrinici HLA compatibili. La somministrazione del fattore VIIa ricombinante è una nuova alternativa terapeutica, che deve essere presa in considerazione. La GT può essere una malattia emorragica grave, ma la prognosi è eccellente, se vengono attuate attente cure di supporto. *Autore: Dott. A. Nurden (aprile 2006)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare della trombastenia di Glanzmann

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA

Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi molecolare e biochimica della trombastenia di Glanzmann

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Tromboangioite obliterante

Vedere: Malattia di Buerger

Trombocitemia essenziale

ORPHA3318

MIM: 187950

La trombocitemia essenziale (TE) è una malattia congenita mieloproliferativa caratterizzata da un aumento significativo del numero delle piastrine con una tendenza alla trombosi e alle emorragie. La prevalenza nella popolazione generale è circa 1/3.330. L'età media alla diagnosi è tra 60 e 65 anni, ma la malattia può manifestarsi a tutte le età. Il rapporto femmina-maschio è circa 2:1. Le caratteristiche cliniche principali comprendono la predisposizione alle occlusioni vascolari (che riguardano la circolazione cerebrovascolare, coronarica e periferica) e alle emorragie. Alcuni pazienti affetti da TE sono asintomatici, altri possono presentare disturbi vasomotori (cefalee, disturbi della vista, vertigini, dolori toracici atipici, parestesie distali, eritromelalgia), trombotici o emorragici. I rischi maggiori per i pazienti sono le trombosi arteriose e

venose e le occlusioni transitorie del microcircolo, mediate dalle piastrine, e le emorragie. La trombosi delle grandi arterie è la principale causa di morte della TE oppure può causare sintomi neurologici, cardiaci e a carico delle arterie periferiche. Sono rare e, di solito tardive, la leucemia acuta e la mielodisplasia. La patogenesi molecolare della TE, responsabile della sovrapproduzione di cellule ematiche mature, è simile a quella di altre malattie congenite proliferative, come la leucemia mieloide cronica, la policitemia vera e la mielofibrosi con metaplasia mieloide della milza. La policitemia vera, la mielofibrosi con metaplasia mieloide della milza e la TE vengono di solito riunite sotto l'unica denominazione di malattie proliferative, negative per il cromosoma Philadelphia (Ph⁺). Nonostante la recente individuazione della mutazione JAK2 V617F in un sottogruppo di pazienti affetti da queste malattie, è ancora materia di discussione l'esatto meccanismo patogenico. Gli interventi terapeutici si limitano all'introduzione di una terapia antiaggregante e/o di una terapia citoriduttrice delle piastrine. Alcuni studi hanno provato l'efficacia dell'idrossicarbamide e dell'aspirina nei pazienti ad alto rischio. Opzioni alternative consistono nell'evitare la riduzione del trombo e nell'optare per l'anagrelide, per differire gli effetti collaterali a lungo termine dell'idrocarbamide nei pazienti giovani e a basso rischio. Nel 2004, l'anagrelide ha ottenuto dall'Unione Europea l'autorizzazione alla commercializzazione come farmaco orfano per la riduzione del valore elevato di piastrine nei pazienti affetti da trombocitemia essenziale a rischio, intolleranti alla terapia corrente o in cui il valore elevato di piastrine non viene ridotto a livelli accettabili dalle cure correnti di terapia. L'aspettativa di vita è quasi normale e simile a quella della popolazione non affetta, indipendentemente dall'età e dal sesso. *Autore: Prof. J. Brière (gennaio 2007)*. Tratto da Essential thrombocythemia. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:3.

Laboratori

Diagnosi molecolare della trombocitemia essenziale (gene JAK2)

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA
Dr. LAGANÀ Carmelo, Dr. MAMMI Corrado

Diagnosi molecolare delle sindromi mieloproliferative (gene JAK2)

Biodiversity, BRESCIA
Dr. ALBAROSA Ruth, Dr. MANTERO Giovanni

Diagnosi citogenetica, molecolare e citogenetica molecolare della trombocitemia essenziale

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, PAVIA
Pr. BERNASCONI Paolo, Dr. BONI Marina, Dr. CALATRONI Silvia, Dr. ZAPPATORE Rita

Diagnosi molecolare della trombocitemia essenziale (gene JAK2)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)
Dr. COLAIZZO Donatella, Dr. GRANDONE Elvira

Associazioni

FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica
ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Trombocitopenia - asplenia - miosi

Vedere: Sindrome di Stormorken-Sjaastad-Langstet

Trombocitopenia amegacariocitica congenita

ORPHA3319

MIM: 604498

La trombocitopenia amegacariocitica congenita (TAMC) è una malattia rara, caratterizzata da grave trombocitopenia ipomegacariocitica isolata nei primi anni di vita, che si presenta con anomalie del midollo osseo e pancitopenia nella tarda infanzia. La prevalenza non è nota e dopo la clonazione del gene

responsabile della malattia sono stati descritti solo pochi casi. Tuttavia, l'incidenza è sottostimata a causa della difficoltà e dell'inconsistenza della diagnosi della malattia. La TAMC si presenta nella prima infanzia (spesso nel primo giorno o nel primo mese di vita) ed è caratterizzata da trombocitopenia isolata alla nascita e dalla pressoché totale assenza dei megacariociti nel midollo osseo. Sono stati identificati due tipi di TAMC (con o senza anomalie congenite). Sono state occasionalmente descritte anomalie del sistema nervoso centrale (ipoplasia cerebellare e cerebrale), anomalie scheletriche, cardiopatie (difetti del setto atriale e ventricolare) e ritardo dello sviluppo psicomotorio. I segni clinici più rilevanti sono le petecchie alla nascita e l'emorragia intracranica. I livelli sierici di trombopoietina (TPO) sono molto elevati in tutti i pazienti. La forma grave della malattia è caratterizzata dalla piastrinopenia e dall'evoluzione precoce verso l'aplasia del midollo osseo, mentre la forma moderata presenta un aumento transitorio delle piastrine, superiore a $50 \times 10^9/L$, durante il primo anno di vita e, successivamente, pancitopenia. La TAMC è dovuta alle mutazioni del gene che codifica per il recettore di TPO (c-MPL). La trasmissione è autosomica recessiva. Mutazioni diverse possono produrre fenotipi diversi. Le mutazioni possono causare la perdita completa di funzione del recettore di TPO, che causa una trombocitopenia più grave e un esordio più precoce della pancitopenia, mentre le mutazioni missenso si associano a un aumento transitorio delle piastrine nel primo anno di vita e, in seguito, una possibile ma non costante pancitopenia. La diagnosi si basa sui dati clinici e di laboratorio. La fase iniziale della TAMC associata a trombocitopenia isolata può essere confusa con la porpora trombocitopenica idiopatica (PTI), mentre la fase pancitopenica finale non può essere differenziata dall'anemia aplastica. Devono essere inoltre escluse l'anemia di Fanconi e la sindrome trombocitopenia - aplasia radiale (si vedano questi termini). Con l'aiuto delle terapie, l'evoluzione verso l'insufficienza midollare può insorgere nella prima decade di vita. Attualmente l'unica terapia risolutiva è il trapianto allogenico di cellule staminali che dà risultati in circa la metà dei pazienti. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Trombocitopenia - anomalie congenite multiple

Vedere: Sindrome di Gardner-Morrisson-Abbott

Trombocitopenia - aplasia radiale

ORPHA3320

MIM: 274000

La trombocitopenia - aplasia radiale (TAR) è una sindrome malformativa congenita molto rara, caratterizzata da aplasia bilaterale del radio e trombocitopenia. Colpisce meno di 1/100.000 neonati vivi, con analoga frequenza nei due sessi. Si presenta con aplasia bilaterale del radio in presenza di pollici (un segno clinico caratteristico che distingue la sindrome TAR dalle altre malattie associate ad aplasia del radio), trombocitopenia e altri segni, compresi i difetti scheletrici e cardiaci. Nei casi più gravi, sono presenti anomalie dell'ulna o dell'omero e focomelia. Possono essere interessati anche gli arti inferiori (dislocazione della rotula e/o dell'anca, assenza dell'articolazione fibiotibulare e focomelia degli arti inferiori). La trombocitopenia ipomegacariocitica è costante. Molti pazienti presentano alla nascita ecchimosi con petecchie e gravi emorragie (gastrointestinali e raramente cerebrali) nei primi anni di vita. Durante l'infanzia il numero delle piastrine aumenta gradualmente e nell'età adulta il numero delle piastrine ematiche è pressoché normale. È frequente l'intolleranza al latte di mucca (con diarrea persistente e ritardo della crescita). Nel 15-30% dei pazienti sono presenti cardiopatie (difetto del setto ventricolare e/o atriale, pervietà del dotto arterioso, tetralogia di Fallot). Sono stati osservati dismorfismi (micrognazia, fronte larga e alta,

orecchie basse, ruotate posteriormente) e difetti renali. In meno del 10% dei pazienti è stato osservato deficit cognitivo (di solito dovuto a un'emorragia intracranica). L'eziologia e il tipo di trasmissione non sono noti. È stata proposta una trasmissione autosomica recessiva e autosomica dominante a penetranza variabile. In tutti i pazienti è presente una delezione del cromosoma 1q21.1. Al momento non è noto il suo ruolo nell'origine della sindrome. La diagnosi si basa sulle caratteristiche dei difetti degli arti e sui segni correlati. La diagnosi prenatale è possibile con l'ecografia. Le principali diagnosi differenziali si pongono con la sindrome di Holt-Oram, la sindrome di Roberts, l'anemia di Fanconi, l'embriopatia da talidomide e la sindrome RAPADILINO (si vedano questi termini). Non esiste un trattamento specifico per la sindrome TAR. La prevenzione delle emorragie e dei sanguinamenti nei primi anni di vita è fondamentale per ridurre la morbilità. La trombocitopenia grave può richiedere trasfusioni piastriniche. Le malformazioni cardiache, urinarie o scheletriche possono richiedere la correzione chirurgica. Possono essere indicate la chirurgia plastica, la terapia occupazionale e la fisioterapia. *Autore: team editoriale di Orphanet (novembre 2007).*

Associazioni

RAGGIUNGERE - Associazione Italiana per Bambini con Malformazioni agli Arti - ONLUS

Trombocitopenia di May-Hegglin

ORPHA850

MIM: 155100

La trombocitopenia di May-Hegglin appartiene al gruppo delle "sindromi MYH9", che comprendono altre tre varianti alleliche a espressione fenotipica simile: le sindromi di Sebastian, di Fechtner e di Epstein. La prevalenza della trombocitopenia di May-Hegglin non è nota. Queste sindromi sono caratterizzate da macrotrombocitopenia, di solito grave, ma paradossalmente paucisintomatica o addirittura asintomatica. La macrotrombocitopenia è caratterizzata da piastrine giganti, definite da un diametro superiore o uguale a quello del globulo rosso. L'anomalia di May-Hegglin, come la sindrome di Sebastian, è una forma ematologica pura di sindrome MYH9, caratterizzata da inclusioni citoplasmatiche nelle cellule della linea granulocitaria. Le inclusioni citoplasmatiche tipiche dell'anomalia di May-Hegglin sono ovalari, con un diametro di 3-5 mm, di colore blu alla colorazione May-Grümwald-Giemsa (MGG) e sono spesso definite come pseudocorpi di Döhle. La tendenza alle emorragie è spesso minima e circa la metà dei pazienti è asintomatica. Tuttavia, il 40% dei malati presenta emorragie significative (porpora trombocitopenica: epistassi, menorragie, ecchimosi). La sindrome di May-Hegglin è trasmessa come carattere autosomico dominante, spesso correlato a mutazioni puntiformi del gene MYH9. Tuttavia, il 20% dei casi è considerato sporadico e si associa a mutazioni de novo o a un mosaicismo. Il gene MYH9 è localizzato sul cromosoma 22q12-13 e codifica per la catena pesante della miosina non muscolare tipo IIA (MNMIIA), che è espressa in alcune cellule ematiche (polimorfonucleati, monociti e piastrine), nella coclea e nei reni. Queste anomalie molecolari causano un'anomala dimerizzazione della proteina MNMIIA, che diventa instabile e precipita insieme alla MNMIIA normale nel citoplasma dei globuli bianchi, formando inclusioni citoplasmatiche. Questa anomala dimerizzazione compromette l'organizzazione del citoscheletro dei megacariociti, provocando la macrotrombocitopenia. La maggior parte dei pazienti non va incontro a emorragie significative e pertanto non è di regola necessario nessun trattamento specifico. Tuttavia, nel caso di interventi chirurgici possono essere utili le trasfusioni piastriniche. L'aspettativa di vita è normale. *Autore: Dott. C. Trichet (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Trombocitopenia di Paris-Trousseau

ORPHA851

MIM: 188025

La trombocitopenia di Paris-Trousseau o sindrome di Paris-Trousseau (PTS) è una rara malattia ereditaria emorragica delle piastrine, caratterizzata da ritardo mentale, difetti cardiaci, anomalie facciali, associate a trombocitopenia e dismegacariopoiesi. Nel midollo osseo dei pazienti sono presenti due popolazioni di megacariociti morfologicamente distinte: una è normale mentre l'altra consiste in megacariociti piccoli e immaturi, che vanno incontro a lisi massiva. Sugli strisci di sangue e/o alla microscopia elettronica sono presenti alfa cellule giganti in una percentuale delle piastrine circolanti. Questi alfa-granuli non possono rilasciare il loro contenuto, dopo stimolazione con trombina. In tutti i pazienti con PTS è presente una caratteristica delezione, di lunghezza variabile, del braccio lungo del cromosoma 11. Questa delezione comprende due geni, che appartengono alla famiglia di ETS: Ets-1 e Fli-1. Il ruolo critico svolto dal fattore di trascrizione Fli-1 nella differenziazione dei megacariociti è stato confermato sia in vitro che in vivo e sembra molto rilevante nella patofisiologia della PTS. Fli-1 transattiva diversi geni specifici dei megacariociti associati alla differenziazione terminale, in particolare il gene che codifica per la glicoproteina GPIb (CD42b). Negli embrioni dei topi knockout per Fli-1 è stata osservata sia una forte riduzione del numero dei megacariociti, sia megacariociti piccoli, del tipo di quelli osservati nei pazienti con PTS, sia una importante emorragia. I topi knockout per Ets-1 non presentano trombocitopenia e mostrano una differenziazione linfatica anomala, ma una differenziazione megacariocitaria normale, indicativa di un limitato ruolo di Ets-1 nella PTS. I meccanismi attraverso i quali l'aploinsufficienza del gene Fli-1 porta alla dismeggariopoiesi restano da chiarire. Analogamente a quanto osservato in altri difetti delle piastrine (ad esempio trombocitopenia associata ad agenesia del radio, TAR), il numero delle piastrine in alcuni bambini raggiunge valori normali durante la crescita. Il trattamento è solo sintomatico. Prima di utilizzare la desmopressina (non prima dei 2 anni) o la trasfusione di piastrine, deve essere valutato il rischio di emorragia sulla base del numero delle piastrine, la gravità dei segni emorragici, il tipo di intervento chirurgico e i risultati degli studi della funzione piastrinica, qualora siano stati eseguiti. Recenti scoperte hanno evidenziato una sovrapposizione tra la PTS e le sindromi di Jacobsen. *Autore: Dott. R. Favier (febbraio 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Trombocitopenia immune

Vedere: Porpora trombocitopenica autoimmune

Trombocitopenia materno-fetale e neonatale alloimmune

ORPHA853

MIM: 173470

La trombocitopenia materno-fetale e neonatale alloimmune (NAIT) è dovuta alla alloimmunizzazione materna contro gli antigeni piastrinici fetali ereditati dal padre, diversi rispetto a quelli della madre. Di solito, si presenta come trombocitopenia isolata grave, in neonati per il resto sani. L'incidenza stimata è 1/800 e 1/1.000 nati vivi. La NAIT viene considerata la controparte piastrinica della malattia emolitica del neonato (RHD). A differenza della RHD, la NAIT può comparire già durante la prima gravidanza. Il quadro clinico oscilla tra una trombocitopenia moderata subclinica e un sanguinamento che mette a rischio la vita nel periodo neonatale. I neonati lievemente affetti possono essere asintomatici. Nei pazienti con trombocitopenia grave, la sintomatologia più comune comprende le petecchie, la porpora o il cefaloematoma alla

nascita, associati a un rischio aumentato di emorragia intracranica (fino al 20% dei casi descritti), che porta a morte o a complicanze neurologiche. Nella maggior parte dei casi, la trombocitopenia alloimmune è improvvisa e, di solito, la diagnosi viene posta dopo la nascita. Una volta sospettata, la diagnosi viene confermata in base alla presenza di alloanticorpi antiplastrinici materni diretti contro un antigene paterno ereditato dal feto/neonato. La terapia prevede trasfusioni di piastrine prive dell'antigene e non può essere ritardata fino alla conferma biologica della diagnosi (una volta che la diagnosi sia stata sospettata), soprattutto nel caso di trombocitopenie gravi. La rapidità nella diagnosi e nella terapia sono determinanti nel ridurre i rischi di morte e di disabilità correlati all'emorragia. Deve essere consigliata la terapia prenatale, in considerazione dell'alto tasso di ricorrenza e l'aggravarsi della trombocitopenia fetale nelle successive gravidanze. Tuttavia, il trattamento delle gravidanze a rischio è ancora oggetto di discussione. *Autore: Dott. C. Kaplan (ottobre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Trombocitosi essenziale

Vedere: Trombocitemia essenziale

Trombofilia non rara

ORPHA64738

MM: 134400

Laboratori

Diagnosi molecolare dei fattori di rischio genetico per tromboembolismo venoso (geni F2, F5, MTHFR)

CNR, MANGONE (CS)

Dr. *ANNESI Grazia*

Diagnosi molecolare della mutazione del fattore V Leiden

Azienda Ospedaliera BMM, REGGIO CALABRIA

Dr. *LAGANÀ Carmelo*, Dr. *MAMMÌ Corrado*

Diagnosi molecolare del deficit dei fattori della coagulazione (gene F2)

P.S.I. "Loreto Crispi", NAPOLI

Pr. *POLISTINA Maria Teresa*

Diagnosi molecolare della mutazione del fattore V Leiden

Policlinico Umberto I, ROMA

Pr. *ANTONAZZI Italo*, Pr. *CARDUCCI Carla*

Diagnosi molecolare della trombofilia (geni FII, FV e MTHFR)

Biodiversity, BRESCIA

Dr. *ALBAROSA Ruth*, Dr. *MANTERO Giovanni*

Diagnosi molecolare dei fattori della coagulazione (fattore V Leiden, fattore II, MTHFR)

Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., BUSTO ARSIZIO (VA)

Dr. *MAGGI Federico*, Pr. *SIMONI Giuseppe*

Diagnosi molecolare della mutazione del fattore V Leiden

Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie" - Azienda Sanitaria di Matera (ASM), MATERA

Dr. *CASCONI Agostino*, Dr. *DELL'EDERA Domenico*

Diagnosi molecolare della resistenza alla proteina C attivata (gene F5)

Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, LODI

Dr. *CAMBIÈ Giuseppe*, Dr. *DEGIULI Alberto*

Diagnosi molecolare del deficit del fattore V Leiden

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - ASL LE, LECCE

Dr. *CARUSO Sebastiano*, Dr. *MAURO Salvatore*

Diagnosi molecolare del deficit del fattore V (gene F5)

B.I.R.D. Foundation, COSTOZZA DI LONGARE (VI)

Dr. *HLADNIK Uros*

Trombopenia familiare legata all'X

ORPHA852

MM: 313900

Laboratori

Diagnosi molecolare della trombopenia familiare legata all'X (gene WASP)

Università degli Studi di Brescia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BRESCIA

Dr. *GILIANI Silvia*, Pr. *NOTARANGELO Luigi Daniele*, Dr.

SAVOLDI Gianfranco

Trombopenia indotta dall'eparina

ORPHA3325

La trombopenia indotta dall'eparina (HIT) è una malattia immunomediata relativamente frequente, che può comportare gravi complicazioni tromboemboliche. Si associa all'uso di eparina non frazionata (UFH) e può essere definita come una diminuzione del numero delle piastrine durante o immediatamente dopo l'esposizione a questo anticoagulante. La HIT si manifesta in oltre il 5% dei pazienti esposti all'UFH. I segni caratteristici della HIT sono la riduzione, di oltre il 50%, del numero delle piastrine e/o la comparsa di nuove complicazioni tromboemboliche durante la terapia con eparina. Sono stati identificati due tipi di HIT. La trombocitopenia da eparina non immunomediata è dovuta all'interazione diretta tra l'eparina e le piastrine. L'altro tipo di HIT, l'HIT immunomediata, è causata da IgG (HIT-IgG) eparina-dipendenti, che riconoscono il complesso tra eparina e fattore 4 piastrinico (PF4), che causa l'attivazione piastrinica mediante il recettore piastrinico Fc gammaR2a. Il monitoraggio regolare del numero delle piastrine è più adatto alla diagnosi precoce della HIT, soprattutto se viene utilizzata l'UFH. Sono disponibili test funzionali e con antigeni, in grado di confermare la HIT. La sospensione del trattamento con eparina e il trattamento con un agente che inibisca direttamente la trombina, o diminuisca la produzione di trombina, dovrebbero essere avviati prima della conferma di laboratorio, data la rapidità con la quale si verificano le complicazioni trombotiche in seguito alla diminuzione del numero delle piastrine. Sono disponibili anticoagulanti alternativi, danaparoidi (eparinoide a), argatroban (un inibitore sintetico diretto trombinico) e Lepirudin (un inibitore ricombinante diretto trombinico), in grado di complementare la terapia anticoagulativa nei pazienti affetti da HIT. Attualmente, il metodo più efficace per ridurre il rischio di HIT è l'uso di eparina a basso peso molecolare (LMWH), al posto dell'UFH, quando ciò sia possibile, in quanto la LMWH si associa meno frequentemente alla HIT. Ogni paziente che si sottopone al trattamento con eparina rischia di sviluppare la HIT, tuttavia non esiste un accordo sulla necessità di ottenere un consenso informato dei pazienti su questo rischio prima del trattamento con eparina. *Autori: Prof. A. Greinacher e Dott. N. Lubenow (dicembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Trombosi della vena porta

Vedere: Trombosi portale

Trombosi portale

ORPHA854

MM: 601004

La trombosi portale (TVP) si associa a trombosi acuta (recente) o cronica (a lunga azione) del sistema portale. Si stima che la prevalenza delle forme primarie (TVP non associata a cirrosi o a tumori) oscilla tra 1-9/100.000. La TVP può insorgere a qualsiasi età. La trombosi acuta può essere asintomatica o può manifestarsi con dolore addominale, febbre e ischemia intestinale (sanguinamento dell'ileo e rettile e ascite). In alcuni casi, se il trattamento viene iniziato tardivamente, può insorgere necrosi intestinale (che si manifesta come peritonite

e insufficienza multiorgano). La TVP cronica si associa a trasformazioni cavernose che esitano in ipertensione portale. La TVP può essere scoperta accidentalmente attraverso indagini eseguite per l'ipersplenismo o per le varici intestinali. La complicità maggiore è rappresentata dalla emorragia da rottura delle varici. La colangiopatia portale (dovuta alla compressione biliare in seguito alla trasformazione cavernosa) può portare, in rari casi, a coelitiati o a colestasi. Le cause più frequenti di TVP sono la cirrosi allo stadio avanzato e i tumori maligni nell'adulto, le onfaliti neonatali e l'incannulazione della vena ombelicale nei bambini. In assenza di tumore o di cirrosi avanzata, la TVP può essere causata da un'infiammazione localizzata a livello intraddominale o può associarsi ad uno stato generale protrombotico per la presenza di una sindrome mieloproliferativa (25% dei casi), secondaria alle mutazioni G20210A nel gene del fattore II (protrombina) (10% dei casi), alla presenza della sindrome da antifosfolipidi, o a un deficit di antitrombina, proteina C, proteina S o fattore V Leiden. La TVP è generalmente causata da un'associazione tra queste cause. Anche se alcune forme di TVP sono ereditarie, non deve essere considerata una malattia ereditaria. La diagnosi di TVP acuta o di trasformazioni cavernose può essere facilmente stabilita attraverso indagini strumentali non invasive: ecodoppler e tomodesitometria. La risonanza magnetica è utile per la diagnosi di colangiopatia portale. È importante indagare le cause, locali o generalizzate, della TVP. La diagnosi differenziale si deve porre, in caso di TVP acuta, con tutte le altre cause di dolore addominale (in presenza o meno di febbre) e, in caso di TVP cronica, con tutte le altre cause di ipertensione portale in assenza di insufficienza epatica. La consulenza genetica dovrebbe essere proposta ai pazienti con una predisposizione ereditaria alla trombosi. Il trattamento della TVP acuta comprende la somministrazione di anticoagulanti (da 3 a 6 mesi) e il trattamento dei fattori patogenetici. Nel 10-40% dei casi, la permeabilità viene ripristinata dopo il trattamento. La laparotomia esplorativa e la resezione intestinale possono essere necessari in presenza di necrosi intestinale. L'ipertensione portale della TVP cronica viene trattata con gli stessi protocolli stabiliti per la cirrosi. Se la presa in carico dell'ipertensione portale risulta soddisfacente, è raccomandata una terapia anticoagulante a lunga durata per i pazienti con uno stato protrombotico permanente o in caso di un'estensione alla vena mesenterica superiore. Nei pazienti che ricevono una diagnosi precoce e un trattamento appropriato, la prognosi è buona ma varia in rapporto alle patologie associate e all'età di esordio. *Autore: Prof. D. Valla (aprile 2008)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tronco arterioso comune

ORPHA3384

Il tronco arterioso (TA) comune è un difetto cardiovascolare congenito poco frequente, caratterizzato da un unico tronco arterioso, che origina dal cuore con una valvola semilunare unica (cioè la valvola troncale). Le arterie polmonari originano dal tronco arterioso comune distale fino alle arterie coronarie e alla parte prossimale della prima branca brachiocefalica dell'arco aortico. Il TA tipicamente si colloca a cavaliere su un ampio difetto del setto interventricolare (VSD). L'anatomia intracardiaca di solito mostra situs solitus e concordanza atrioventricolare (AV). La prevalenza varia da 0,03 a 0,056 su 1.000 nati vivi. Non esiste differenza nella frequenza fra i sessi, anche se la maggior parte delle casistiche annovera più maschi che femmine. In Europa, la prevalenza media stimata è 0,95/10.000 nati (i nati vivi, i nati morti e le interruzioni di gravidanza dopo diagnosi prenatale). I neonati con TA presentano segni clinici di insufficienza cardiaca congestizia, a seconda del volume del flusso ematico polmonare e la presenza/assenza di insufficienza della valvola troncale. I sintomi dell'insufficienza si manifestano con una riduzione delle resistenze polmonari e un iperafflusso polmonare. I primi segni possono essere la tachipnea, la tachicardia, la sudorazione profusa, l'inappetenza. Negli ultimi 10-15 anni è significativa-

mente migliorato il quadro clinico a seguito del trattamento chirurgico precoce e attualmente si tende idealmente a curare la TA in epoca neonatale, ottenendo un basso tasso di morbilità e mortalità (5%) nelle casistiche selezionate. L'intervento chirurgico consiste nel riparo completo della lesione e nella chiusura del VSD. L'eziologia è sconosciuta. Nei modelli animali sperimentali, il TA è stato correlato a un anomalo sviluppo delle cellule della cresta neurale, che si localizzano nel tratto di efflusso durante l'embriogenesi cardiaca; questo è considerato un fattore eziologico importante anche in alcuni casi di TA umana. È documentata la possibilità di diagnosi prenatale del TA con ecografia. *Autori: Dott. A. Cifarelli e Dott. L. Ballerini (marzo 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tubulopatia prossimale

- diabete mellito - atassia cerebellare

ORPHA3390

MIM: 560000

Questa sindrome è caratterizzata dalla comparsa di tubulopatia prossimale nel primo anno di vita, seguita dallo sviluppo progressivo, durante l'infanzia, di anomalie cutanee (eritrocianosi e pigmentazione anomala), cecità, osteoporosi, atassia cerebellare, miopatia mitocondriale, sordità e diabete mellito. È stata descritta in 2 sorelle. La madre presentava ptosi, debolezza muscolare e oftalmoplegia e le analisi mediante Southern Blot hanno rivelato una duplicazione eteroplasmica parziale del DNA mitocondriale. È stato proposto che la causa della malattia nelle due sorelle fosse la trasmissione materna della duplicazione parziale. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2007)*.

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche

META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta

IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

MITOCON Insieme per lo Studio e la Cura delle Malattie Mitocondriali

Tumore anaplastico della tiroide

ORPHA142

Il tumore anaplastico della tiroide può rappresentare l'ultimo stadio differenziativo della tumorigenesi della ghiandola tiroidea ed è uno dei tumori peggiori nell'uomo. Rappresenta meno del 2% di tutti i tumori della tiroide e colpisce i pazienti più anziani, dalla sesta all'ottava decade di vita. La presentazione clinica più frequente è una massa tiroidea a rapida crescita che invade le strutture superiori con sintomi compressivi. L'ingrandimento dei linfonodi cervicali e le metastasi a distanza sono frequenti. Benché i risultati citologici ottenuti mediante aspirazione con ago sottile possano essere suggestivi per la diagnosi, la biopsia tissutale per studi di immunohistochimica può essere necessaria per escludere un linfoma e per validare le terapie aggressive. I pazienti che sviluppano un cancro anaplastico della tiroide devono essere inviati urgentemente in centri oncologici per pianificare l'approccio terapeutico combinato a seconda del loro stato di salute. Il regime terapeutico combina la chirurgia quando possibile, la radioterapia a raggio esterno iperfrazionata ed accelerata e la chemioterapia con doxorubicina. Trattamenti di questo tipo possono fornire un controllo locale del tumore ma non hanno impatto sulla sopravvivenza

generale nei pazienti con metastasi a distanza. La prognosi è infausta con sopravvivenza di 4-9 mesi dopo la diagnosi. Sopravvivenza a lungo termine si osserva in pazienti con malattia all'esordio che presenta un tumore resettabile e che ricevono radioterapia e/o chemioterapia adiuvante. Ricerche terapeutiche studiano strategie differenziate e terapie che mirano ad inibire i recettori dell'EGF e l'angiogenesi neoplastica. La prevenzione primaria di questa malattia letale, può consistere nell'adeguato trattamento precoce di tumori della tiroide differenziati e del gozzo. *Autore: J.L. Wemeau & C. Do Cao (aprile 2008)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Tumore carcinoido

Vedere: Tumore endocrino

Tumore cardiaco dell'adulto

ORPHA874

I tumori cardiaci dell'adulto possono essere benigni o maligni. Hanno un'incidenza molto variabile, compresa tra 18 per milione a 28 per 10.000. I tumori benigni sono più comuni rispetto a quelli maligni, in rapporto di 3:1. I tumori benigni più comuni in ordine di frequenza sono: il mixoma, il lipoma, il fibroelastoma papillare, il rhabdomioma, il fibroma, l'emangioma, il teratoma, il mesoteloma del nodo atrioventricolare, il tumore a cellule granulari, il neurofibroma, il linfangioma. I tumori maligni più frequenti sono: l'angiosarcoma, il rhabdomyosarcoma, il mesotelioma, il fibrosarcoma, il linfoma maligno, l'osteosarcoma extra-scheletrico, il timoma, il sarcoma neurogenico, il leiomyosarcoma, il liposarcoma, il sarcoma sinoviale. I tumori del cuore sono simili a quelli presenti nelle porzioni distali dei muscoli striati. I sintomi dipendono esclusivamente dal grado di coinvolgimento delle strutture cardiache. Si possono manifestare con dolore pleurico e pericardico, dispnea, angina; occasionalmente si osservano sintomi sistemici, come embolia, cachessia e sincope. Sintomi clinici comuni sono la flessione delle dita della mano, la febbre, il rossore, la pericardite, le aritmie, le anomalie di conduzione. Il quadro può complicarsi con infarto miocardico, collasso cardiaco, riduzione delle cavità atriali e disfunzione o ostruzione valvolare. Le tecniche diagnostiche disponibili comprendono l'ecocardiografia, la tomografia computerizzata, la risonanza magnetica e l'imaging con radionuclidi. Il trattamento è esclusivamente chirurgico, compreso il trapianto cardiaco, anche se i tumori maligni richiedono terapia di supporto, comprese la chemioterapia e la radioterapia. *Autore: Dott. VR Petretta (agosto 2003)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Tumore della cresta neurale

Vedere: Neuroblastoma

Tumore delle paratiroidi

ORPHA143

MIM: 608266

Laboratori

Diagnosi molecolare del carcinoma paratiroideo sporadico (gene HRPT2)

IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

Dr. ZELANTE Leopoldo

Tumore del tronco cerebrale

ORPHA36414

I tumori del tronco cerebrale sono definiti in base a criteri neuroradiologici e/o istologici e rappresentano il 10% dei tumori cerebrali pediatrici. Si presentano come tumori diffusi, che insorgono nel ponte e si associano a segni clinici che progre-

discono rapidamente (nell'arco di poche settimane). Questi sintomi comprendono deficit motori, paralisi oculomotorie e dei nervi cranici e deficit cerebellari (disturbi dell'andatura). All'esordio della malattia sono rari i segni dell'ipertensione intracranica (mal di testa, vomito). Dal punto di vista istologico, i tumori sono gliomi maligni diffusi o glioblastomi. L'intervento chirurgico viene effettuato di rado, fatta eccezione per l'eventuale biopsia; infatti il trattamento si basa essenzialmente sulla radioterapia, che consente il rapido miglioramento dei segni clinici e la regressione delle dimensioni della lesione. Il rischio di ricorrenza della malattia è comunque molto elevato e la prognosi quod vitam non è favorevole a medio termine. Si stanno sperimentando nuovi approcci terapeutici, che utilizzano la radioterapia in combinazione con la chemioterapia, ma non sono stati ancora dimostrati effetti benefici significativi per i pazienti. I tumori maligni del tronco cerebrale devono essere differenziati da quelli benigni. Di solito questi tumori si manifestano con una componente esofitica e si evidenziano con un aumento del contrasto all'interno del tessuto. La storia clinica è più lunga e i sintomi sono meno pronunciati. Dal punto di vista istologico, questi tumori sono astrocitomi di basso grado o gangliogliomi che possono essere trattati chirurgicamente. Nel caso in cui la chirurgia sia incompleta, la chemioterapia nei bambini o la radioterapia negli adulti possono garantire la sopravvivenza e la risoluzione a lungo termine. La presa in carico di questi tumori richiede un approccio multidisciplinare. Questa è l'unica strategia che può garantire la qualità di vita dei pazienti, nell'attesa che possano essere affinati gli strumenti terapeutici con approcci innovativi basati su sperimentazioni controllate. *Autore: Dott. J. Grill (agosto 2004)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Tumore desmoide

ORPHA873

MIM: 135290

I tumori desmoidi o fibromatosi aggressivi sono proliferazioni fibrose infiltranti, che recidivano, ma non metastatizzano: sono simili ai fibrosarcomi di basso grado. Se la maggior parte dei casi è sporadica, il 2% ha un'origine genetica, da mutazione del gene APC e fa parte del quadro della sindrome di Gardner, associata alla poliposi adenomatosa familiare (PAF). Sono localizzati sia nelle aponeurosi dei muscoli periferici (45%), sia nei muscoli della parete addominale (45%) e più raramente nella regione mesenterica o retroperitoneale (10%). Sono tumori rari perché corrispondono a meno dello 0,03% di tutte le neoplasie, con un'incidenza da 2 a 4 nuovi casi per 100.000 abitanti. La chirurgia è il trattamento d'elezione, anche se si verificano recidive locali in un terzo dei casi nei 5 anni seguenti, a seconda della localizzazione, l'età e la possibilità di una resezione soddisfacente. La radioterapia complementare riduce questo rischio. In caso di lesioni non operabili o recidivanti, sono stati testati numerosi trattamenti, che hanno un'efficacia modesta, ma certa: l'ormonoterapia, la chemioterapia, gli antinfiammatori e l'immunoterapia. *Autore: Dott. L. Mignot (gennaio 2002)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Tumore di Wilms

Vedere: Nefroblastoma

Tumore di Wilms - anidria - anomalie genitourinarie - ritardo mentale

Vedere: Sindrome WAGR

Tumore di Wilms - pseudoermafroditismo

Vedere: Sindrome di Denys-Drash

Tumore embrionale del rene

Vedere: Nefroblastoma

Tumore endocrino

ORPHA877

MIM: 114900

I tumori endocrini, noti anche come tumori neuroendocrini (TNE), sono caratterizzati da un fenotipo comune, che consiste nell'espressione di marcatori generali (enolasi neuron-specifica, cromogranina, sinaptofisina) e di prodotti di secrezione ormonale. Questi tumori si localizzano in tutti i distretti dell'organismo, la loro diagnosi non è di solito specifica, in quanto non è immediatamente evocativa di TNE (segno di una predisposizione ereditaria ai tumori o di una sindrome clinica secondaria a anomalie della secrezione ormonale). La prevalenza di questi tumori è 1/100.000. Tra i TNE endodermici, le localizzazioni più comuni sono quelle a livello dei polmoni, dell'ileo, dell'appendice o del retto. I TNE neuroectodermici comprendono il carcinoma midollare della tiroide, il feocromocitoma e il paraganglioma. La diagnosi dei TNE deve basarsi su un'attenta valutazione delle secrezioni ormonali e sull'eventuale associazione con una sindrome ereditaria da predisposizione ai tumori (neoplasia endocrina multipla, malattia di von Hippel-Lindau, neurofibromatosi; si vedano questi termini). Questa sindrome deve essere differenziata da un processo di metastatizzazione, dall'associazione tra i tumori sporadici oppure con le forme multiple non ereditarie di TNE. La differenziazione istologica e la stadiazione del tumore costituiscono fattori importanti che determinano una prognosi molto variabile. La sede del TNE svolge un ruolo determinante sull'attività biologica, sull'associazione con una sindrome familiare, ma anche come fattore prognostico. L'approccio terapeutico si basa sui trattamenti antitumorali e con antisceroterici e deve essere affrontato in ambiente specialistico e multidisciplinare. *Autore: Prof. M. Ducreux (maggio 2006)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Tumore mieloido extramidollare

Vedere: Sarcoma mieloido

Tumore neuroendocrino

Vedere: Tumore endocrino

Tumore ovarico maligno a cellule germinali

ORPHA35807

MIM: 603737

I tumori germinali costituiscono il 15-20% delle neoplasie ovariche. Sono tumori a crescita rapida, che originano dalle cellule germinali primitive della gonade embrionale. I tumori ovarici maligni a cellule germinali rappresentano il 5% dei tumori dell'ovaio. La loro incidenza annua in Francia è di 0,5/100.000 donne. La diagnosi, sospettata all'esame clinico, si basa sul rilievo, mediante ecografia pelvica o endovaginale, di una voluminosa massa ovarica che causa pesantezza nella regione pelvica, ma viene confermata solo dall'intervento chirurgico esplorativo (laparotomia). Il dosaggio dei marcatori tumorali HCG, LDH e AFP è utile ai fini diagnostici, prognostici e per il monitoraggio dell'evoluzione della malattia. La chirurgia è il primo intervento terapeutico: consiste nell'exeresi del tumore e deve tendere a preservare la funzione riproduttiva. Tra le neoplasie non ematologiche, i tumori germinali maligni hanno la caratteristica di guarire con la chemioterapia citotossica

e con l'introduzione del cis-platino nei protocolli terapeutici, che ha rappresentato un evento di significativo progresso. I tumori germinali sono correlati da una caratteristica citogenetica comune ai tumori germinali ovarici, testicolari e extragonadici dell'adulto e del bambino, che consiste nella presenza di un isocromosoma del braccio corto del cromosoma 12 [(i(12p)], che non compare in nessun altro tipo di neoplasia. *Autore: Dott. I. Ray-Coquard (marzo 2004)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Tumore ovarico maligno dei cordoni sessuali e dello stroma

ORPHA35808

I tumori dello stroma gonadico (cellule di Leydig) e/o dei cordoni sessuali (cellule di Sertoli) rappresentano circa l'8% dei tumori ovarici e si sviluppano nelle cellule del tessuto di "sostegno" dell'ovaio. Dato che queste cellule partecipano alla funzione ormonale ovarica, la maggior parte dei tumori dei cordoni sessuali e dello stroma gonadico può secernere ormoni (estrogeni, androgeni, corticosteroidi), il che giustifica le alterazioni ormonali associate a queste neoplasie. Non è facile stabilire la prognosi, dato che alcuni tumori sono quasi sempre benigni (tumori delle cellule di Sertoli, tumori delle cellule di Leydig ecc.), mentre altri sono maligni, ma mostrano recidive loco-regionali più o meno tardive. I criteri istologici di aggressività sono poco noti; per questo la classificazione anatomopatologica è difficile e non è sempre possibile distinguere nettamente le neoplasie benigne da quelle maligne. Questi tumori sono considerati a prognosi incerta se non presentano caratteri di "malignità". All'interno di questo gruppo, i tumori considerati "maligni" sono quelli a cellule della granulosa, gli androblastomi (o tumori delle cellule di Sertoli-Leydig), i tumori dei cordoni sessuali con tubuli anulari, i tumori stromali indifferenziati e i fibrosarcomi. La terapia chirurgica, che viene considerata la terapia di prima scelta, deve tendere a preservare la funzione riproduttiva e può essere efficacemente integrata dalla chemioterapia. *Autore: Dott. I. Ray-Coquard (marzo 2004)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Tumore primitivo neuroectodermico

Vedere: Medulloblastoma

Tumore rabdoide familiare

ORPHA231108

MIM: 609322

Laboratori

Diagnosi molecolare dei tumori rabdoidi familiari (gene SMARCB1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, FIRENZE
Pr. GENUARDI Maurizio, Pr. PAPI Laura

Tumore stromale gastrointestinale familiare o sporadico

ORPHA44890

MIM: 606764

Laboratori

Diagnosi molecolare dei tumori gastrointestinali stromali familiari (geni KIT, PDGFRA)

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, TORINO
Pr. MIGONE Nicola, Pr. PASINI Barbara

Associazioni

GIST - Associazione Italiana GIST

Tumore trofoblastico della gravidanza ORPHA59305

Il tumore trofoblastico della gravidanza comprende un gruppo di tumori che originano dal trofoblasto placentare a seguito di un'anomalia della fecondazione. Le forme più frequenti sono la mola idatiforme, la mola invasiva (corioadenoma destruente), il coriocarcinoma e il tumore trofoblastico nel sito di impianto della placenta. I principali sintomi clinici consistono in perdite ematiche patologiche e in un aumento smisurato del volume uterino. I livelli sierici di HCG sono elevati e sono spesso superiori a quelli attesi per l'epoca gestazionale. Il trattamento varia in rapporto al tipo di tumore: i coriocarcinomi sono tumori maligni mentre gli altri di solito sono benigni. *Autore: team editoriale di Orphanet (marzo 2006)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Tumori glomici multipli

Vedere: Malformazione glomovenosa

Tumori rabdoidi

ORPHA69077

MMI: 609322

I tumori rabdoidi (TR) sono tumori infantili aggressivi che possono interessare vari organi, in particolare i reni e il cervello, o diversi tessuti molli. Sono stati descritti quasi 500 casi. I TR si sviluppano di solito prima dei 2 anni, in particolare nei reni e nel cervello, con metastasi locali o a distanza nel 30-50% dei casi. I neonati presentano forme multifocali. I TR hanno un carattere molto aggressivo. L'ipercalcemia può orientare la diagnosi. I segni patologici principali consistono nella presenza di cellule rabdoidi con nucleo grande e nucleolo prominente e di un'inclusione intracitoplasmatica eosinofila caratteristica. Quasi l'80% dei tumori rabdoidi origina dalla inattivazione bialelica del gene hSNF5/INI1, da mutazione somatica nel tessuto tumorale. Meno di un terzo si associa a una sindrome da predisposizione al tumore rabdoide (SPR), dovuta alla mutazione germinale di hSNF5/INI1. Sono stati osservati pochi casi familiari; solo due di essi presentavano una mutazione ereditaria. La maggior parte dei TR sono dovuti alle mutazioni de novo e la maggior parte dei casi familiari origina da un mosaicismo germinale. Data la rarità dei portatori sani della mutazione, i TR presentano una penetranza elevata. I tumori rabdoidi devono essere considerati nella diagnosi di tutti i tumori infantili poco differenziati, in particolare del reni e del cervello. La presenza di cellule rabdoidi e di una colorazione positiva per gli anticorpi antivimentina e anticitocheratina è fortemente suggestiva della diagnosi, che viene confermata definitivamente dalla perdita di espressione della proteina hSNF5/INI1 evidenziata dall'immunostochimica. L'alterazione molecolare bialelica conferma i risultati immunostochimici. La diagnosi differenziale si pone con i tumori neuroectodermici primitivi (PNET), il medulloblastoma, il carcinoma del plesso corioideo cerebrale, il rabdomyosarcoma indifferenziato nei tessuti molli, l'epatoblastoma non secernente nel fegato, il nefroblastoma, il sarcoma a cellule chiare nei reni. Circa un terzo dei TR ad esordio prima dei due anni si associa alla SPR. Pertanto, l'individuazione di un'alterazione bialelica nel tumore dovrebbe essere seguita dallo screening molecolare a livello del DNA costituzionale, in particolare nei neonati. Dato che la maggior parte delle SPR sono dovute a mutazioni de novo, la presenza di una mutazione nei genitori è eccezionale. Il rischio che i fratelli più grandi siano portatori di una mutazione è molto basso dato che il mosaicismo germinale è molto raro e che i TR di solito si sviluppano dopo i due anni nel caso di una SPR. La ricerca di una mutazione nelle fratriche non può portare all'attivazione di misure terapeutiche efficaci e quindi non apporta alcun beneficio. In presenza di una mutazione germinale nel probando, i tassi elevati di mortalità e la forte penetranza della PR giustificano la consulenza genetica in vista delle future gravidanze. Sono appropriate l'amniocentesi e l'analisi dei villi coriali. I TR di solito

all'inizio rispondono alla chemioterapia. Possono essere utili le antracicline, ma la pietra angolare del trattamento di molti TR è la combinazione ifosfamide-carboplatino-etoposide. Quando è possibile, la resezione completa può offrire una remissione duratura nelle forme localizzate. La radioterapia è particolarmente utile nei tumori cerebrali, ma la giovane età al momento della diagnosi spesso preclude l'uso della radioterapia. La prognosi dei tumori rabdoidi è peggiore rispetto a quella degli altri tumori maligni infantili. Il tasso complessivo di sopravvivenza è di circa del 20% all'età di cinque anni, qualunque sia il sito del tumore. La prognosi è meno buona nei bambini più piccoli (<3 anni), ma anche i molti casi osservati in età avanzata presentano elevata aggressività. *Autore: Dott. F. Bourdeaut (novembre 2007)*.

Associazioni

ALTI - Associazione "Io, domani" per la Lotta contro i Tumori Infantili

Tumori rabdoidi maligni

Vedere: Tumori rabdoidi

Tungosi

ORPHA879

La tungosi è una parassitosi cutanea causata dalla pulce femmina della sabbia, *Tunga penetrans*, che si infila sotto la cute, di solito nei piedi. L'ectoparassitosi si presenta nelle popolazioni povere, in comunità con poche risorse, nei Caraibi, nel Sud America e nell'Africa. In alcune comunità la prevalenza può essere addirittura del 50% della popolazione complessiva. All'esordio, le lesioni causano prurito; successivamente diventano dolorose. Anche se la tungosi è un'infezione autolimitante, le lesioni iperinfettate portano alla formazione di pustole, suppurazione e ulcere. La diagnosi è clinica e viene posta valutando la natura dinamica e morfologica della lesione. Nelle persone infestate si possono manifestare complicazioni gravi, come la perdita delle unghie dei piedi, la deformazione e l'autoamputazione delle dita. Nei soggetti non vaccinati l'infestazione può esitare nel tetano. L'unica terapia appropriata disponibile è l'estrazione chirurgica della pulce, in condizioni di sterilità, e il trattamento dell'infezione secondaria. *Autore: Dott. J. Heukelbach (settembre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Tunnel aortoventricolare

ORPHA3400

Il tunnel aortoventricolare è un condotto extracardiaco congenito che collega l'aorta ascendente sopra la giunzione senotubulare alla cavità del ventricolo sinistro o, meno spesso, di quello destro. L'incidenza esatta non è nota; è stato stimato che questo difetto rappresenti lo 0,46% delle malformazioni cardiache fetali e meno dello 0,1% di quelle congenite nelle serie clinicopatologiche. Sono stati riportati circa 130 casi, con una frequenza doppia nei maschi rispetto alle femmine. In quasi la metà dei casi, sono presenti altre anomalie, che di solito interessano le arterie coronariche prossimali o le valvole polmonari o aortiche. Alcuni pazienti presentano un soffio cardiaco asintomatico e una dilatazione cardiaca, molti soffrono di un'insufficienza cardiaca nel primo anno di vita. L'eziologia del tunnel aortoventricolare non è nota. Sembra essere dovuto all'associazione tra lo sviluppo anomalo dei cuscinetti che danno origine alle radici aortiche e polmonari e la separazione anomala di queste strutture. Il migliore strumento per la diagnosi è l'ecocardiografia. La diagnosi prenatale con l'ecocardiografia fetale è affidabile solo dopo la 18ª settimana di gravidanza. Il tunnel aortoventricolare deve essere differenziato da altre lesioni che provocano un rapido deflusso di sangue dall'aorta e producono insufficienza cardiaca. La presa in carico ottimale del tunnel aortoventricolare sintomatico consiste nella diagnosi ecocardiografica, integrata con il cateterismo cardiaco, indispensabile per identificare

l'origine delle arterie coronariche o dei difetti correlati, e in un rapido riparo chirurgico. Il riscontro raro di pazienti asintomatici affetti da un piccolo tunnel può essere spiegato con la sua sporadica chiusura spontanea. Tutti i pazienti necessitano di un regolare follow-up per tutta la vita a causa della ricorrenza del tunnel, l'insufficienza della valvola aortica, la possibile disfunzione del ventricolo sinistro e la dilatazione aneurismatica dell'aorta ascendente. *Autore: Dott. R. McKay (ottobre 2007)*. Tratto da Aorto-ventricular tunnel. Orphanet J Rare

Dis. 2007;2:41.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Turricefalia

Vedere: Oxicefalia isolata

U

Ulcerazione del cordone ombelicale - atresia intestinale

ORPHA3405

Questa sindrome è caratterizzata da atresia intestinale congenita, ulcerazione del cordone ombelicale e grave emorragia intrauterina. Sono stati descritti circa 15 casi. L'eziologia non è nota. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Uleritema ofriogene

ORPHA3406

MIM: 604093

L'uleritema ofriogene è caratterizzato dalla comparsa di papule cheratotiche infiammatorie sul viso, che possono essere seguite da cicatrici, atrofia e alopecia. La prevalenza non è nota, ma si tratta di una malattia rara che colpisce soprattutto i bambini e gli adulti più giovani. L'eritema con ipercheratosi

lieve dei follicoli piliferi esita in papule dure, che si osservano sulle guance e sul terzo laterale delle sopracciglia. Occasionalmente, la patologia si estende alle regioni adiacenti della testa, alle orecchie e alla fronte e, raramente, alla superficie estensoria degli arti. La sintomatologia regredisce con l'età, sebbene possa scomparire il terzo esterno delle sopracciglia. Molti casi sono sporadici; è stata descritta anche una trasmissione autosomica dominante. Non esiste un trattamento specifico, ma i pazienti dovrebbero evitare l'esposizione al sole senza protezione dai raggi UV. *Autore: team editoriale di Orphanet (maggio 2006)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

UPDM 7

Vedere: Disomia uniparentale materna del cromosoma 7

UPDP 11

Vedere: Disomia uniparentale paterna del cromosoma 11

UPDP14

Vedere: Disomia uniparentale paterna del cromosoma 14



Variante del deficit dell'adesione leucocitaria, tipo 1

Vedere: Deficit di adesione leucocitaria, tipo 3

Variante della sindrome di Freeman-Sheldon

Vedere: Sindrome di Sheldon-Hall

Variante della sindrome di Rett

Vedere: Sindrome di Rett, forma atipica

Variante di LAD-1

Vedere: Deficit di adesione leucocitaria, tipo 3

Varicella congenita

Vedere: Embriopatia da virus della varicella

Vasculite

ORPHA52759

Le vasculiti sono un gruppo eterogeneo di malattie, caratterizzate da lesioni infiammatorie dei vasi. Le lesioni consistono in necrosi fibrinoide, arterite necrotizzante, infiltrazione di cellule giganti senza necrosi, deposito di immunoglobuline o infiltrazione leucocitoclastica. Il quadro clinico, le scoperte biologiche, le immagini e i meccanismi patogenetici variano tra le diverse vasculiti; tuttavia, la presenza di anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA) accomunano le vasculiti della granulomatosi di Wegener, la poliarterite microscopica e la sindrome di Churg-Strauss. Sono state proposte diverse classificazioni che definiscono gruppi nosologici distinti di vasculiti, in base a criteri diversi. La classificazione adottata nel 1994 dalla conferenza di consenso di Chapel Hill, sulla nomenclatura delle vasculiti sistemiche, è oggi la più utilizzata e si basa sulle dimensioni del vaso colpito. Le vasculiti dei vasi di grosso calibro comprendono l'arterite a cellule giganti (malattia di Horton) e l'arterite di Takayasu. Le vasculiti dei vasi di medio calibro comprendono la poliarterite nodosa e la malattia di Kawasaki. Le vasculiti dei vasi di piccolo calibro comprendono la granulomatosi di Wegener, la sindrome di Churg-Strauss, la poliarterite microscopica, la porpora di Henoch-Schönlein, la vasculite essenziale crioglobulinemica e l'angiite leucocitoclastica cutanea. Questa classificazione è comunque limitata, perché non considera alcune vasculiti primitive, come la malattia di Behçet (lesioni venose e arteriose), le sindromi di Buerger, di Goodpasture e di Cogan; le vasculiti dei piccoli vasi da immunocomplessi, da malattie autoimmuni (lupus, vasculite reumatoide o vasculite da sindrome di Gougerot-Sjogren); le manifestazioni immunoallergiche (malattia da siero, vasculite indotta da farmaci); le vasculiti paraneoplastiche dei piccoli vasi o vasculiti da infezione (da immunocomplessi o invasione diretta); le vasculiti da malattie infiammatorie dell'intestino. Anche se gli schemi di classificazione delle vasculiti non sono completamente soddisfacenti, hanno il merito di consentire di differenziare le diverse forme e perciò di monitorare costantemente la malattia, in base ad approcci multidisciplinari. *Autore: Dott. P. Bartolucci (dicembre 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Vasculite cutanea dei piccoli vasi

Vedere: Angiite cutanea leucocitoclastica

Vasculite ipersensitiva cutanea

Vedere: Angiite cutanea leucocitoclastica

Vasculopatia cerebrotretinica

ORPHA3421

MIM: 192315

La vasculopatia cerebrotretinica (CRV) è una malattia rara, descritta in una famiglia di ebrei di discendenza ashkenazita, con oltre 15 soggetti affetti su 3 generazioni. Si tratta di una condizione autosomica dominante, caratterizzata dalla degenerazione del sistema nervoso centrale e vasculopatia retinica. I pazienti sviluppano perdita progressiva della visione a esordio durante la quarta o quinta decade di vita, associata a debolezza e dolore della parte inferiore delle gambe. La valutazione oftalmologica può evidenziare essudati retinici ed emorragia, l'angiogramma con fluorescina dimostra la trasudazione perivascolare e retinica del colorante. La valutazione neurologica può rivelare iperreflessia agli arti inferiori, amnesia progressiva, difficoltà di concentrazione, difficoltà del linguaggio e crisi epilettiche. La risonanza magnetica e la tomografia computerizzata del cervello dimostrano lesioni periventricolari della sostanza bianca, che possono manifestarsi come pseudotumori. L'analisi istopatologica del tessuto cerebrale delle persone affette evidenzia un quadro caratteristico di necrosi della sostanza bianca senza vasculite, che risparmia il tessuto cerebrale corticale. Al contrario, quando i pazienti presentano lesioni cutanee punteggiate, la loro biopsia mostra una vasculite. Nella CRV sono stati anche descritti sintomi sistemici con cirrosi o osteonecrosi delle teste femorali. Il gene della CRV è stato mappato sul cromosoma 3p21.3-p21.1 ed è stata dimostrata concatenazione tra i marcatori di questa regione e la retinopatia vascolare ereditaria e l'HERNS (endotelopatia con retinopatia, nefropatia e infarto) in una famiglia, in accordo con l'ipotesi di allelia tra queste due condizioni. Tutte e tre le famiglie che mostrano concatenazione con questa regione presentano un'elevata frequenza di cefalee simil-emicraniche. *Autore: Dott. E. Robert-Gnansia (ottobre 2004)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ventricolo destro a doppia uscita (DORV)

ORPHA3426

MIM: 217095

Il termine ventricolo destro a doppia uscita (DORV) si riferisce a tutte le anomalie cardiache nelle quali l'aorta e il tronco polmonare originano, principalmente o totalmente, dal ventricolo destro. Si presenta con un ampio spettro di malformazioni. Alcune hanno caratteristiche simili alla tetralogia di Fallot, altre ricordano la trasposizione con difetti del setto ventricolare, ma possono essere presenti molte varianti, alcune semplici altre complesse. Il quadro clinico varia molto, a seconda della combinazione delle anomalie presenti. La cianosi è frequente, ma non costante. L'insufficienza cardiaca con difficoltà respiratorie, difficoltà all'alimentazione e lo scarso aumento ponderale sono comuni. La malformazione origina da un errore nella formazione della porzione di uscita dell'ansa ventricolare durante le fasi precoci dello sviluppo dell'embrione, probabilmente nelle prime 3-4 settimane dopo il concepimento (tra 5 e 6 settimane di gravidanza). In molti casi il difetto è sporadico e non è identificabile nessuna causa genetica. Il primo strumento di diagnosi è l'ecocardiogramma. La frequenza non è ben documentata, dato che questa malformazione si sovrappone ad una serie di altri difetti e di solito non viene diagnosticata come DORV isolata negli studi epidemiologici delle cardiopatie congenite. Tenute presenti tutte le diverse forme, probabilmente è presente in circa il 3% o poco più delle cardiopatie congenite, con una prevalenza alla nascita inferiore a 1/3.000.

Molti pazienti possono beneficiare di un intervento chirurgico. *Autore: Dott. J. Wilkinson (dicembre 2003)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Ventricolo sinistro a doppia uscita

ORPHA3427

Il ventricolo sinistro a doppia uscita è una forma molto rara di malposizione dei grossi vasi, nella quale l'aorta e l'arteria polmonare (AP) escono completamente o in maniera predominante dal ventricolo sinistro (VS), spesso in associazione con una comunicazione interventricolare, secondaria all'anomalo allineamento del setto. Sotto questo termine si raggruppano lesioni cardiache spesso complesse che hanno in comune questa atipica connessione ventricoloarteriosa. Le nuove evidenze sulla separazione ventricoloarteriosa mettono in discussione le ipotesi embriologiche più accreditate: un errore di separazione troncoconale, da difetto di allineamento delle bozze settali, produrrebbe un ventricolo sinistro a doppia uscita. L'incidenza del ventricolo sinistro a doppia uscita è molto bassa: 0,05% delle cardiopatie congenite. Si tratta di una cardiopatia cianogena, a espressione variabile in rapporto alle lesioni associate, clinicamente impossibile da diagnosticare. È possibile riconoscerla mediante ecografia, cineangiografia, risonanza magnetica. La correzione chirurgica, basata sul ristabilimento della connessione tra l'AP e il ventricolo destro (VD) (tunnelizzazione, rivisitazione delle operazioni di Rastelli o di Leconte) permette, in un numero crescente di casi, una correzione anatomica e emodinamica, attraverso il trasferimento della valvola polmonare dal VS al VD. Alcune forme, con coinvolgimento grave del VD, possono beneficiare di una correzione mediante derivazioni cavopolmonari. *Autore: Dott. F. Vernant (maggio 2002)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

Vitiligine

ORPHA3435

MIM: 193200

La vitiligine è una malattia acquisita della pigmentazione cutanea caratterizzata dalla presenza di chiazze bianco-avorio che tendono a allargarsi e a moltiplicarsi nel tempo, con perdita di melanociti funzionalmente attivi nell'epidermide e conseguente scomparsa del pigmento melanico. Le chiazze acromiche, che possono causare un grave danno estetico al paziente, sono estremamente suscettibili alle ustioni solari.

La malattia interessa lo 0,1-2% della popolazione mondiale, senza predilezione di sesso o di razza. L'eziologia è a tutt'oggi sconosciuta e le varie teorie patogenetiche finora proposte non sono in grado di spiegare in modo totalmente soddisfacente l'intero spettro della malattia. Anche se tutt'ora non esistono soluzioni terapeutiche definitive, con varie modalità di trattamento si possono ottenere risultati accettabili in molti pazienti. La gestione della vitiligine è rivolta anche a proteggere la cute acromica dalle radiazioni ultraviolette. Il trattamento riguarda terapie sia mediche che chirurgiche. Le prime comprendono le radiazioni ultraviolette B a banda stretta e a banda larga, gli psoralenici associati alle radiazioni ultraviolette A, e ulteriori innovativi approcci terapeutici. Le seconde, generalmente indicate per le forme stabili/focali di vitiligine, comprendono i vari metodi di trapianto autologo di melanociti, e si applicano quando non si sono ottenuti risultati con la terapia medica. Inoltre, quando la superficie cutanea interessata dalla malattia è molto estesa, si può prendere in considerazione l'uso di sostanze depigmentanti. *Autore: Dott. S. Moretti (ottobre 2003)*.

Associazioni

Associazione Ricerca Informazione per la Vitiligine

Vitreoretinocoroidopatia

- microcornea - glaucoma - cataratta

ORPHA91497

MIM: 193220

Questa sindrome è caratterizzata da distrofia vitreo-retinocoroidale associata a microcornea, glaucoma e cataratta. È stata descritta in 18 pazienti su 6 generazioni della stessa famiglia. La sindrome può essere dovuta a una disgenesi ereditaria che colpisce la parte anteriore del globo oculare. È trasmessa come carattere autosomico dominante. Il trattamento consiste nel controllo dell'ipertono oculare e della cataratta. *Autore: team editoriale di Orphanet (aprile 2007)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

VMCM

Vedere: Malformazioni venose mucocutanee

VMGLOM

Vedere: Malformazione glomovenosa

W

WS4

Vedere: Sindrome di Waardenburg-Shah

WS4 "plus"

Vedere: Sindrome di Waardenburg-Shah, variante neurologica

X

Xantiniuria

ORPHA3467

MIM: 278300

La xantiniuria è una rara malattia autosomica recessiva, dovuta a un difetto dell'enzima xantina deidrogenasi (XDH), che normalmente catalizza la conversione dell'ipoxantina e della xantina in acido urico. Nell'uomo, il NAD⁺ è un accettore di elettroni e la sua attività si svolge soprattutto a livello del fegato e della mucosa intestinale. La via preferenziale per l'accumulo e l'escrezione della xantina nel plasma e nelle urine è il massiccio riciclaggio dell'ipoxantina attraverso la via di recupero, per la quale la xantina non costituisce un substrato nell'uomo: l'eccesso di xantina deriva dalla guanina attraverso la guanina deaminasi. La classica xantiniuria si distingue in due sottotipi: un deficit isolato (XDH tipo 1) e un deficit combinato con l'aldeide ossidasi (XDH/AOX tipo 2). Un altro tipo di xantiniuria riguarda il deficit del cofattore molibdeno, quando anche la solfato ossidasi (SO) è inattiva. Sono stati descritti più di 150 casi di xantiniuria in 22 Paesi diversi, questo dato indica che il deficit non interessa gruppi etnici specifici. Benché si tratti di una patologia rara il numero dei casi riportati è molto basso anche a causa del fatto che la patologia è sottodiagnosticata. I sintomi clinici del deficit classico XDH comprendono i calcoli di xantina, la cristalluria e l'insufficienza renale acuta che, se non riconosciuta, può portare a una malattia renale terminale, alla nefrectomia o alla morte. Tutti i sintomi sono correlati all'estrema insolubilità ed elevata eliminazione renale di xantina; questi sintomi possono manifestarsi dalla nascita agli 80 anni e nel 50% dei casi riguardano i bambini. Nel 10% dei casi sono state riscontrate ulcere duodenali, miopatie o artropatie. Il trattamento prevede l'assunzione di elevate quantità di liquidi e la restrizione dietetica di purina. Il 20% dei pazienti affetti dal tipo 1 e 2 (e occasionalmente da difetti del cofattore) è asintomatico. *Autore: Dott. H.A. Simmonds (luglio 2003)*.

Laboratori**Diagnosi biochimica della xantiniuria**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
Dr. DIONISI-VICI Carlo, Dr. RIZZO Cristiano

Diagnosi biochimica della xantiniuria

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8, CAGLIARI
Dr. CONTINI Liliana, Dr. LILLIU Franco

Diagnosi biochimica e molecolare della xantiniuria

(deficit di xantina deidrogenasi, XDH)
Università degli Studi di Catania, CATANIA
Pr. LAZZARINO Giuseppe

Diagnosi biochimica della xantiniuria

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, FIRENZE
Dr. DONATI Maria Alice, Dr. MORRONE Amelia, Dr. PASQUINI Elisabetta

Diagnosi biochimica della xantiniuria

Università degli Studi di Siena, SIENA
Dr. JACOMELLI Gabriella, Pr. MICHELI Vanna, Pr. POMPUCCI Giuseppe

Diagnosi biochimica della xantiniuria (dosaggio purine)

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, PADOVA
Dr. BURLINA Alberto

Associazioni

APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Xantiniuria ereditaria isolata

Vedere: Xantiniuria, tipo 1

Xantiniuria, tipo 1

ORPHA93601

MIM: 278300

Vedere: Xantiniuria

Xantiniuria, tipo 2

ORPHA93602

MIM: 603592

Vedere: Xantiniuria

Xantomatosi cerebrotendinea

ORPHA909

MIM: 213700

La xantomatosi cerebrotendinea (CTX) è un difetto congenito della sintesi della bile acida e dell'accumulo degli steroli, a esordio nella prima infanzia. È caratterizzata da xantomi nel tendine di Achille e in altri tendini, cataratta giovanile, aterosclerosi precoce e disturbi neurologici progressivi con atassia cerebellare, che insorgono dopo la pubertà, coinvolgimento sistemico del midollo spinale e demenza. L'intelligenza è ridotta o normale. Di fatto, in ogni tessuto sono presenti abbondanti depositi di colesterolo e colestano, in particolare nel tendine di Achille, nel cervello e nei polmoni. La malattia è causata da mutazioni nel gene che codifica per la sterolo 27-idrossilasi (CYP27), un citocromo mitocondriale P-450, che idrossila una varietà di steroli nella posizione C27, in associazione con due cofattori proteici, l'adrenodossina e l'adrenodossina reductasi. La sterolo 27-idrossilasi catalizza la prima tappa nella ossidazione della catena laterale degli intermedi dello sterolo, nella sequenza di sintesi della bile acida. I pazienti hanno un difetto della sintesi degli acidi biliari. Il colestano, il 5-alfa-diidro derivato del colesterolo, è presente in maggiori quantità in tutti i tessuti, rispetto al colesterolo. La diagnosi viene posta in base alla identificazione di una quantità anomala di colestano nel siero e nei tendini. Il colesterolo plasmatico dei pazienti può essere ridotto o normale. È indicato il trattamento con acido colico o acido chenodeossicolico. Altri trattamenti si basano sull'uso della pravastina (un inibitore dell'alfa HMG-CoA reductasi) o sulla combinazione di acido chenodeossicolico e pravastina. *Autore: Dott. F. Palau (ottobre 2003)*.

Laboratori**Diagnosi molecolare della xantomatosi cerebro-tendinea (CTX) (gene CYP27A1)**

Policlinico "Le Scotte", SIENA
Dr. BIANCHI Silvia, Dr. CARDAIOLI Elena, Sig. DA POZZO Paola, Pr. FEDERICO Antonio

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atassiche
Associazione Europea contro le Leucodistrofie
Comitato Italiano Progetto Mieline
AILU - Associazione Italiana Leucodistrofie Unite
APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite
ABM - Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche
META - Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
IRIS - Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare

AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite - ONLUS
 AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS
 COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie - ONLUS

Xerocitosi ereditaria

Vedere: Stomatocitosi ereditaria con emazie disidratate

Xeroderma pigmentoso

ORPHA910

MIM: 194400

Lo xeroderma pigmentoso (XP) è una fotodermatosi caratterizzata dalla comparsa, sin dai primi mesi di vita, di iperpigmentazione cutanea nelle parti esposte al sole. Queste lesioni degenerano in tumori con una frequenza di circa 4.000 volte più elevata rispetto alla popolazione generale. Possono associarsi altri segni clinici, come le neuropatie e le anomalie dello sviluppo. Si tratta di una malattia genetica ad eredità autosomica recessiva. Lo XP è una malattia rara negli Stati Uniti e in Europa; la sua incidenza è più elevata nelle regioni ad alta consanguineità. Il difetto genetico primitivo consiste in una anomalia nel processo di riparazione delle lesioni indotte sul DNA dalle radiazioni ultraviolette (UV) della luce solare. Questo difetto si traduce in un fenotipo cellulare di ipersensibilità verso i raggi UV e un livello di riparazione ridotto. Sono stati identificati otto geni per le forme classiche di XP, più un altro gruppo, le XP-varianti. I sintomi, la loro gravità e l'età di insorgenza variano in rapporto al gene mutato. *Autore: Dott. S. Aymé (settembre 2002)*.

Laboratori

Diagnosi molecolare dello xeroderma pigmentoso

CNR, PAVIA

Dr. NARDO Tiziana, Dr. STEFANINI Miria

Diagnosi citogenetica dello xeroderma pigmentoso

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, UDINE

Dr. DALLA FIOR Tiziana

Diagnosi di biologia cellulare dello xeroderma pigmentoso

Università degli Studi di Catania, CATANIA

Pr. PAVONE Lorenzo

Associazioni

AISA - Associazione Italiana per la Lotta alle Sindromi Atasiche

Xeroderma pigmentoso/sindrome di Cockayne complessa

ORPHA220295

MIM: 278780

Vedere: Xeroderma pigmentoso

Vedere: Sindrome di Cockayne

XK aprosencefalia

ORPHA3469

MIM: 207770

L'aprosencefalia è una malformazione molto rara del cervello, che può presentarsi in forma isolata o sindromica. La forma sindromica è stata definita "XK-aprosencefalia"; "X" si riferisce al cognome, non noto, del primo paziente e "K" all'iniziale del cognome del secondo. È caratterizzata dalla pressoché totale assenza del prosencefalo, in presenza di un'anomalia oculofacciale della linea mediana, simile alla forma più grave di oloprosencefalia, in associazione ad anomalie dei genitali e difetti in riduzione degli arti. Sono stati descritti meno di 10 pazienti, compresi alcuni feti diagnosticati in utero. È stata descritta una fratria: due gemelli con anencefalia e una sorella con aprosencefalia, fusione tra omero e radio e polidattilia. È stata ipotizzata una trasmissione autosomica dominante. *Autore: team editoriale di Orphanet (settembre 2005)*.

Attualmente non sono presenti attività relative a laboratori di diagnosi ed associazioni. Per ulteriori informazioni si rimanda al sito di Orphanet (www.orpha.net).

XP

Vedere: Xeroderma pigmentoso

XP/CS

Vedere: Xeroderma pigmentoso/sindrome di Cockayne complessa

Y

Yersiniosi

Vedere: Peste

Z

Zaspopatia

Vedere: Miopatia miofibrillare correlata al gene ZASP

