



notiziario

registro toscano difetti congeniti registro toscano difetti congeniti

ANNO 12° - N. 3 Settembre 2012

Poliendocrinopatie autoimmuni

È un gruppo di patologie autoimmuni che interessano molteplici ghiandole endocrine e sono differenziate in tipo I e tipo II.

La poliendocrinopatia di tipo I (sindrome APECED) si manifesta solitamente nella prima decade di vita ed è caratterizzata da almeno due dei seguenti elementi: candidasi mucocutanea, ipoparatiroidismo, insufficienza surrenale.

Altri difetti endocrini associati comprendono insufficienza gonadica, ipotiroidismo, ipofisite anteriore e talora diabete insulino dipendente di tipo I. Altre caratteristiche sono rappresentate da ipoplasia smalto dentario, distrofia ungueale, sclerosi membrana timpanica, vitiligine, cheratopatia ed anemia perniciosa.

In alcuni rari pazienti si può sviluppare un'epatite autoimmune, malassorbimento, asplenismo e coelitiasi. All'esordio può essere coinvolto un solo organo e nella maggior parte dei casi si presenta con candidosi orale non rispondente alla terapia.

I disturbi endocrini possono non svilupparsi fino alla quarta decade.

La forma di tipo II è caratterizzata dalla presenza di due o più endocrinopatie, dalla insufficienza surrenalica, a malattia di Graves, ipotiroidismo, diabete mellito e ipogonadismo. Non è associata una candidasi mucocutanea e raramente compare un ipoparatiroidismo, eventualmente transitorio.

Circa un quarto dei pazienti con miastenia grave o con timoma presentano una poliendocrinopatia di tipo II.

La forma di tipo I è trasmessa con modalità autosomica recessiva e non ha associazione con aplotipi HLA. È presente una elevata variabilità fenotipica, a volte anche all'interno della stessa famiglia ed il numero dei sintomi è molto variabile da 1 a 10.

La malattia è dovuta alla mutazione 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 auto-reattivi nel timo, nei linfonodi e nella vescica.

Nei casi in cui in un fratello o una sorella ci sia il sospetto è sufficiente un solo sintomo per ritenere la patologia probabile e per confermarlo con indagini molecolari. La forma di tipo II ha una trasmissione familiare ma non mostra un *pattern* di trasmissione di tipo mendeliano.

Come altre endocrinopatie alcuni alleli HLA-DR3 o DR4 aumentano la suscettibilità alla malattia, ma molti altri geni contribuiscono all'espressione della sindrome.

Sono stati riscontrati un grosso numero di autoanticorpi diretti verso antigeni tiroidei, come la perossidasi tiroidea, la tireoglobulina o il recettore del TSH, verso l'enzima surrenale di clivaggio della catena laterale 21 idrossilasi steroidea o il recettore dell'ACTH, verso la decarbossilasi dell'acido glutammico delle isole pancreatiche o il recettore dell'insulina.

In tutti i pazienti e le loro famiglie si esegue uno screening prospettico. Il test più efficace per l'insufficienza renale è il test di stimolazione alla cosyntropin.

Per l'iperglicemia è sufficiente controllare la glicemia a digiuno, inoltre vanno testati TSH, LH, FSH e testosterone e le concentrazioni di calcio e fosforo. Le valutazioni vanno fatte ogni 1-2 anni fino a 50 anni nella forma II e fino a 40 nella forma I.

La gestione terapeutica della malattia si basa sul trattamento sostitutivo ormonale per ogni tipo di endocrinopatia manifesta.

AGGIORNAMENTI

Sindrome SOFT

La sindrome di SOFT è caratterizzata da bassa statura (S), oncodistrofia (O), dimorfismi facciali (F), ipotricosi (T). I bambini affetti da questa sindrome raggiungono la massima altezza verso i 6-8 anni, presentano inoltre una ridotta circonferenza cranica, viso triangolare con naso prominente, orecchie piccole, anomalie delle dita e voce acuta.

Lo sviluppo neuromotorio risulta nella norma.

È stata individuata la mutazione genica all'origine della patologia, consistente nel funzionamento difettoso di una proteina chiamata POC1A, evidenziando il suo ruolo chiave nell'assemblaggio molecolare di un componente critico delle cellule dell'apparato del Golgi.

Disturbi del linguaggio e ritardo mentale

Sono stati studiati dal punto di vista molecolare 16 pazienti con grave disturbo del linguaggio, ritardo mentale, disturbi del comportamento e dimorfismi facciali. In 8 pazienti sono state rinvenute mutazioni del gene SOX5 ed in altri 8 delezioni della regione 12p12 contenente il gene SOX5.

La patologia si esprime nei vari soggetti con espressività clinica variabile ed il fenotipo delle mutazioni è collegato alla loro localizzazione ed alla natura ed al numero delle isoforme della proteina SOX5.

I ricercatori pensano che il gene SOX5 sia importante per lo sviluppo dosaggio-sensibile durante la neurogenesi e la condrogenesi.

Displasia scheletrica

In 4 neonati affetti da displasia scheletrica letale perinatale sono stati identificati nuovi difetti scheletrici consistenti in scarsa mineralizzazione della volta cranica, craniosinostosi, ipoplasia del pube e delle clavicole, osteopenia ed ossa lunghe incurvate. In tutti e 4 i casi si è evidenziata una mutazione dissenso di FGFR2 che riduce i livelli di FGFR2 nella membrana plasmatica e la risposta dei recettori all'FGF extracellulare nei condrociti. La condizione è stata classificata come displasia con ossa incurvate (BBD) tipo FGFR2.

Degenerazione retinica

Sono stati investigati 8 bambini tra i 2 ed i 6 mesi di vita con ipotonia ed atetosi del tronco, disturbi convulsivi, anomalie oculari con progressiva perdita della vista e grave ritardo psicomotorio. La risonanza magnetica ha mostrato atrofia cerebellare con assottigliamento del corpo calloso, dismielinizzazione e atrofia corticale fronto-temporale. È stata evidenziata inoltre una riduzione dell'ossidazione del glutammato da parte dei mitocondri del muscolo.

Gli esami molecolari hanno evidenziato una mutazione nel gene ACO2 che codifica l'aconitasi mitocondriale, con conseguente malattia neurodegenerativa che colpisce cervelletto e retina.

Tumori orofaringei

In una famiglia, in 24 soggetti in 5 generazioni, si è manifestata una sindrome caratterizzata da tumore orofaringeo, tumore della pelle, del seno e del collo dell'utero, teleangectasie, anomalie dello sviluppo dei denti, dei capelli e delle unghie. La malattia si trasmette con modalità autosomica dominante e presenta una mutazione in ATR, nel dominio FAT che attiva l'espressione p53.

Neuropatia ereditaria

Un team di ricercatori americani ha identificato la mutazione responsabile di una rara malattia neurodegenerativa chiamata neuropatia ereditaria motor 7B. Questa mutazione provoca la produzione di una proteina difettosa che impedisce al materiale di essere trasportato dal bordo del muscolo verso il corpo del sistema nervoso centrale. Tale meccanismo potrebbe essere alla base della sclerosi laterale amiotrofica.

NOVITÀ

Sclerosi multipla e fecondazione

La fecondazione in vitro potrebbe essere associata ad un aumento del tasso di recidiva in donne con sclerosi multipla. La terapia ormonale e la gravidanza possono influenzare il tasso di recidiva; inoltre il rapporto tra donne ed uomini è di 3:1, suggerendo che gli ormoni hanno un ruolo nella malattia.

Analizzando 32 donne con sclerosi sottoposte a fecondazione in vitro, la maggior parte con somministrazione di GnRH per stimolare i follicoli ovarici, è stato visto che il rischio di ricadute della malattia nei tre mesi successivi alla fecondazione era significativamente aumentato. Si sospetta che lo stesso stress legato alla fecondazione potrebbe essere legato al rischio di recidive.

Sindrome delle bambole di cristallo

Con questo nome si indica la porpora trombocitopenica idiopatica, una malattia di origine autoimmune legata ad una combinazione di diversi meccanismi che contribuiscono a determinare l'attacco da parte del sistema immunitario nei confronti delle piastrine. In molti casi i pazienti non presentano nessun sintomo, si può tuttavia manifestare con la comparsa di emorragie a carico delle gengive, petecchie e sanguinamento del tubo digerente.

Nel bambino compare spesso dopo un'infezione virale, con predominanza nelle femmine.

Contro questa patologia sono a disposizione farmaci agonisti dei recettori della trombopoietina, tra cui l'eltrombopag che, somministrato per via orale, è capace di produrre e mantenere le piastrine ad un livello accettabile.

Nuova patologia dell'intestino

Uno studio effettuato in una famiglia francese ha identificato una nuova malattia genetica causata dall'amiloidosi, fenomeno patologico che determina la perdita di struttura in una data proteina e la conseguente formazione di fibre allungate e robuste che si depositano nell'organismo, con effetti nocivi per gli organi interessati.

I membri di questa famiglia erano affetti da problemi cronici di disfunzionalità intestinale e mostravano una elevata perdita di peso. Erano presenti inoltre problemi neurologici ed una mortalità precoce.

L'analisi biochimica di tessuti di fegato, milza, reni e ghiandole salivari ha evidenziato la presenza di fibrille amiloidi prodotte da una versione mutata della proteina umana beta 2 microglobulina.

Varie malattie sono riconducibili al deposito di sostanze amiloidi, come l'Alzheimer, il Parkinson ed il morbo della mucca pazza.

Pemfigo

Il pemfigo è una patologia causata dalla presenza nel sangue di specifici anticorpi diretti contro normali costituenti dell'organismo, le desmogleine.

Le desmogleine 1 e 3 sono proteine presenti sulla superficie delle cellule epiteliali della pelle e delle mucose che sono necessarie per mantenere l'adesione tra le cellule stesse.

Gli anticorpi antidesmogleina presenti nel sangue di pazienti affetti da pemfigo raggiungono la pelle e le mucose causando la formazione di bolle.

Utilizzando i linfociti B ottenuti dal sangue di pazienti sono stati isolati anticorpi specifici per la desmogleina 3 e sono stati caratterizzati, identificandone alcuni patogenetici.

Nel corso della risposta immunitaria gli anticorpi vanno incontro ad un processo di maturazione durante il quale subiscono una serie di mutazioni nella sequenza del DNA. Pertanto il riconoscimento della desmogleina è causato da mutazioni degli anticorpi avvenute nella risposta ad un antigene esterno come un virus o un batterio.

CONGRESSI

PRIMA DELLA GRAVIDANZA

(Decalogo per la salute dei futuri figli)

1. Pensa ai tuoi progetti riguardo una futura famiglia anche se sei giovane.
2. Una gravidanza non deve essere un incidente di percorso, cerca di programmarla con il compagno nei tempi desiderati.
3. Segui un'alimentazione mediterranea, fai esercizio fisico quotidiano e mantieni un giusto peso corporeo. Assumi acido folico anche se usi un contraccettivo. Non fumare. Non fare uso di sostanze stupefacenti. Evita bevande alcoliche.
4. Evita rapporti sessuali non protetti. Fai esami per eventuali infezioni dei genitali.
5. Esegui vaccinazioni contro epatite B, rosolia, varicella, se non ne risulti protetta.
6. Usa farmaci solo se strettamente necessari e sotto controllo medico.
7. Se devi eseguire un esame radiologico, informa il radiologo in che momento sei del ciclo mestruale.
8. Se soffri di malattie croniche, effettua sempre controlli.
9. Valuta con il tuo medico o con un genetista eventuali rischi di malattie genetiche e, se necessario, fai con il tuo compagno esami per la diagnosi di portatore di malattie genetiche.
10. Informa il tuo medico che hai deciso di avere un bambino. Fai esami per toxoplasmosi, citomegalovirus e rosolia. Se il medico lo ritiene opportuno, fai controlli per la tiroide, pressione arteriosa e glicemia. Chiedi consiglio su come proteggerti se sei a contatto con particolari sostanze chimiche.

<http://www.primadellagravidanza.it/>

Sulla base di questi consigli e dell'utilità della prevenzione per le donne in età fertile ed i loro futuri figli si svolgerà l'XI Corso di Formazione "Malformazioni congenite: dalla diagnosi prenatale alla terapia postnatale".

Esiti avversi della riproduzione

25-26 ottobre 2012

Calidario Terme Etrusche

Venturina- Livorno

Programma:

Prima della gravidanza: prematurità e limitazione della crescita in utero (IUGR)

Promozione acido folico

La consulenza preconcezionale

Malattie autoimmuni sistemiche in gravidanza

Malattie infettive verticalmente e sessualmente trasmesse

Sicurezza dei farmaci in gravidanza

Alcol, fumo e droga

Malformazioni congenite nelle aree inquinate

Malattie genetiche

Novità in tema di diagnosi prenatale non invasiva

Stato dell'arte della diagnosi genetica prenatale: dall'invasiva verso la non invasiva.

Segreteria Organizzativa

Maria Cristina Imiotti, Sonia Marrucci
Fondazione Toscana "G. Monasterio"/IFC-CNR Pisa
Tel. 050/3152110; Fax 050/3152095
crisim@ifc.cnr.it
www.rtdc.it