



# notiziario

registro toscano difetti congeniti registro toscano difetti congeniti

ANNO 10° - N. 1 Marzo 2010

## LA SINDROME DI NOONAN

La sindrome di Noonan è una malattia genetica trasmessa con carattere autosomico dominante ad espressività variabile, più frequentemente di origine materna.

In circa il 50% dei soggetti affetti, il difetto genico è rappresentato da una mutazione puntiforme del gene PTPN11, localizzato a livello del braccio lungo del cromosoma 12 (q24.1). La base biologica della sindrome è la via di segnale RAS-MAPK dove si trova la proteina segnale SHP2 codificata dal gene PTPN11. Difetti di inibizione di molte altre proteine della via RAS-MAPK implicata nei processi di sviluppo, sono alla base della sindrome e di altre condizioni ad essa correlate. Nel 10% dei casi sono segnalate mutazioni in SOS1 e meno frequentemente mutazioni nei geni RAF1 e KRAS.

Recentemente è stato identificato un nuovo gene SHOC2 la cui alterazione provoca una forma della sindrome con caratteristiche peculiari. In merito alla patogenesi, l'ipotesi più accreditata è quella di una displasia dei vasi linfatici che, oltre ad essere la causa dei difetti cardiaci, sembra anche essere responsabile delle modificazioni fenotipiche correlate all'età.

La sindrome presenta un fenotipo variabile, ma caratterizzato da: macrocefalia, ptosi palpebrale, ipertelorismo, epicanto, rime palpebrali anti-mongoloide ed altri difetti di vista, micrognatia, orecchie ad impianto basso e retrorotote, attaccatura posteriore dei capelli bassa, pterigio del collo, torace a botte o scavato, cubito valgo. Vengono inoltre segnalate alterazioni scheletriche, quali cifosi, scoliosi, anomalie vertebrali, cute iperelastica, macchie caffelatte, tendenza ai cheloidi, anomalie dei genitali (criptorchidi-

smo e/o ipospadia), ritardo dell'età ossea, deficit parziale del fattore XI e di altri fattori della coagulazione.

L'accrescimento staturale ponderale è solitamente inferiore al 10° centile.

Lo sviluppo intellettuale si presenta generalmente normale o solo lievemente ritardato.

È sempre presente un difetto cardiaco, solitamente una stenosi valvolare polmonare o più raramente un difetto interatriale, interventricolare, o una miocardiopatia ipertrofica.

Nei casi con maggior espressività clinica, la diagnosi può essere effettuata alla nascita o nei primi anni di vita. Nelle femmine il fenotipo mostra similarità con la sindrome di Turner, per cui è sempre utile effettuare un cariotipo. La sindrome fa inoltre parte di un ampio spettro di condizioni, le sindromi Neuro-Facio-Cutanee con mutazioni nell'ambito della via di segnale RAS-MAPK con le quali va posta una diagnosi differenziale: sindrome di Costello, sindrome cardio-facio-cutanea, sindrome di Leopard ed altre sindromi Noonan-like.

Per quanto riguarda la terapia è possibile intervenire chirurgicamente nell'ambito delle cardiopatie congenite, nei difetti dei genitali e per le malformazioni toraciche.

Nel trattamento della miocardiopatia ipertrofica viene utilizzato il verapamil (3-5 mg/kg/die) o i betabloccanti.

Nell'eventualità dell'individuazione di un deficit dell'asse GH/IGF1, viene utilizzato l'ormone della crescita (0,5-1U/kg/settimana s.c.) per minimo tre anni dall'inizio della pubertà, anche se l'efficacia del trattamento sembra essere minore rispetto a quella riportata nella sindrome di Turner.

## AGGIORNAMENTI

**Malattia di Hailey-Hailey**

La malattia di Hailey-Hailey (HHD) o pemfigo cronico familiare benigno, è una rara patologia dermatologica a trasmissione ereditaria, con modalità autosomica dominante, causata da un difetto di coesione delle cellule soprabasali dell'epidermide. Il difetto è dovuto a mutazioni a carico del gene ATP2C1 localizzato sul braccio corto del cromosoma 3 e coinvolto nei meccanismi di regolazione del trasporto del calcio all'interno della cellula.

Malgrado la somiglianza istologica con il pemfigo volgare, l'HHD non è di natura autoimmune.

Si manifesta dopo i 20-30 anni di vita e la caratteristica istologica principale è rappresentata dall'acantolisi soprabasale, un rigonfiamento cutaneo che consiste nella distruzione dei ponti intercellulari che collegano i cheratinociti dello strato basale dell'epidermide, determinando la comparsa delle tipiche lesioni vescico-bollose che evolvono in erosioni essudanti e croste.

**Botulismo infantile**

Il botulismo infantile è una malattia rara che colpisce i lattanti al di sotto di un anno di età. La malattia è causata da particolari batteri definiti clostridi neurotossigeni che si trovano nell'ambiente e producono spore.

Diversamente dal classico botulismo alimentare, quello infantile non è causato dall'ingestione di tossina preformata in un alimento, ma dalla tossina botulinica prodotta a livello intestinale dalle spore ingerite che hanno avuto la possibilità di germinare e moltiplicarsi.

I primi sintomi ad apparire sono la stitichezza e la difficoltà di suzione. Successivamente possono presentarsi alterazioni del tono, del pianto e dell'espressione del volto, apatia e sonnolenza.

Il blocco della trasmissione nervosa inoltre può

causare difficoltà a tenere gli occhi ben aperti e a deglutire. Solo in rarissimi casi la debolezza muscolare può essere così grave da provocare blocco della respirazione.

Si consiglia di evitare il miele quale possibile veicolo delle spore e di non far soggiornare il bambino in luoghi molto polverosi.

**Narcolessia**

La narcolessia è un disturbo cronico del sistema nervoso centrale caratterizzato da eccessiva sonnolenza durante il giorno, associata a cataplessia e ad altri fenomeni dovuti all'anormale comparsa di elementi REM durante la veglia. Probabilmente la patogenesi è dovuta ad una disfunzione nei neuroni ipotalamici che producono ipocretina, un neurotrasmettitore coinvolto nella complessa interazione del gruppo neurogeno responsabile della regolazione del ciclo sonno/veglia.

Alcuni sistemi antigeni HLA sembrano giocare un ruolo di fattore predisponente, essendo presenti nel 95% dei pazienti.

Attualmente la diagnosi è basata sui criteri di una Classificazione Internazionale che distingue una forma di narcolessia/cataplessia dalla forma narcolessia senza cataplessia.

**Cool.click 2**

La Serono ha annunciato che il suo nuovo autoiniettore senza ago cool.click 2 è disponibile anche in Italia.

Il dispositivo è progettato per la somministrazione attraverso la cute di somatotropina. L'iniettore, grazie ad un display digitale, consente l'immediata visualizzazione del dosaggio sia in millilitri che in milligrammi con un sistema di sicurezza che garantisce una corretta somministrazione ed una netta riduzione dei fastidi legati all'iniezione.

## NOVITÀ

**Velaglucerasi alfa**

L'FDA ha approvato l'uso di velaglucerasi alfa nel trattamento della malattia di Gaucher di tipo 1. Si tratta di un enzima lisosomiale idrolitico specifico per la glucocerebroside.

Il farmaco viene somministrato al dosaggio di 60U/kg ogni 15 giorni mediante infusione endovena per la durata di 1 ora.

Le reazioni avverse più comunemente osservate consistono in: rash cutaneo, infezioni del tratto respiratorio, prolungato tempo di trombo-plastina parziale ed iperpiressia.

L'insorgenza degli effetti indesiderati avviene principalmente nei primi 6 mesi con tendenza a ridursi nel tempo.

**Obesità materna**

Un gruppo di ricercatori della Newcastle University in Gran Bretagna ritiene che l'obesità materna è associata ad un aumento del rischio per una serie di malformazioni congenite.

Analizzando studi pubblicati tra il 1966 ed il 2008 hanno potuto evidenziare un aumento di rischio per quanto riguarda: difetti del tubo neurale, anomalie cardiovascolari, palatoschisi, atresie ano-rettali ed anomalie di riduzione degli arti.

**Neurofibromatosi tipo 2**

La perdita dell'udito è una grave complicanza della neurofibromatosi di tipo 2, condizione genetica associata a schwannomi bilaterali, tumori benigni che hanno origine dall'VIII° paio di nervi cranici.

Un gruppo di dieci pazienti con tale patologia sono stati trattati con Bevacizumab, anticorpo monoclonale anti fattore di crescita vascolare endoteliale.

Una risposta all'esame per immagini ha dimostrato una riduzione del volume del tumore pari almeno al 20% rispetto al basale.

Inoltre in 7 pazienti è stato dimostrato un miglioramento dell'udito.

**Sindrome di Pendred**

La sindrome di Pendred è una malattia genetica a carattere autosomico recessivo che si manifesta generalmente prima dell'adolescenza, con sordità congenita bilaterale neurosensoriale. Altri sintomi sono il gozzo e l'ipotiroidismo.

La perdita dell'udito è presente sin dalla nascita rendendo l'apprendimento del linguaggio un problema di comune riscontro. La sindrome è legata alla mutazione del gene SLC26A4 localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7, che codifica per la pendrina, una proteina di membrana espressa nella tiroide, nell'orecchio e nel rene.

Un suo difetto funzionale provoca compromissione nel trasporto di iodio, che a livello dell'orecchio interno provoca danno delle cellule sensoriali. Il gene potrebbe anche essere responsabile di un tipo di sordità isolata con assenza di gozzo e/o ipotiroidismo.

**Medulloblastoma**

Il medulloblastoma è il più comune tumore cerebrale infantile. È stato recentemente scoperto il meccanismo alla base di questa neoplasia. L'aumento di attività della proteina cellulare Gli1, la quale normalmente è in equilibrio tra una forma spenta ed una accesa. L'accensione o lo spegnimento di Gli1 è determinata da una piccola molecola di acido acetico che legandosi a Gli1 agirebbe come un interruttore. A regolare tale interruttore intervengono due proteine: HDAC1 che rimuove la molecola di acido acetico accendendo Gli1 e REN che provoca un aumento di legame di acido acetico e pertanto l'inattivazione di Gli1, risultando un passaggio fondamentale nello sviluppo del medulloblastoma.

## CONGRESSI

### **3rd Conference of IRUN Network of Female Professors**

*Siena, 6-7 maggio 2010*

Programma: Synaptic gender differences, Molecular neuroscience of sex differences, Gender differences in pharmacokinetics, Genetics and gender, The social construction of masculinity among middle class white men in Rio de Janeiro, Reproductive technologies and the construction of gender.

**[www.unisi.it/ateneo/irun\\_meeting2010](http://www.unisi.it/ateneo/irun_meeting2010)**

### **FORMAT 2010**

*Laboratorio di interattività tra livelli specialistici pediatrici*

*Verona, 24 aprile 2010*

Programma: Strategia delle vaccinazioni, Obesità vera pandemia, Ti basta il FEV1 o vuoi saperne di più, Allergia alimentare, Gastroenterologia, Il disagio giovanile, La sessualità nell'adolescente, Il botulismo, Infezioni respiratorie nel bambino, Immunologia pratica, Otitis e rinosinusi, La tubercolosi, Allergia ed asma.

Tel: 0636381573

**[info@ideacpa.com](mailto:info@ideacpa.com)**

### **6TH International Course in Pediatric Pulmonology**

*Dubrovnik – Croatia, 9-11 aprile 2010*

Programma: Problematic asthma, Breathing in unusual environments, Flexible bronchoscopy, Non-CF bronchiectasis, Ciliopathy, Genetics and wheezing disorders, Therapies for cystic fibrosis, Infantile interstitial pneumonite, Eosinophilic lung, Sleep and respiration, Dyspnea in children, Atopy.

**[www.cipp-meeting.com](http://www.cipp-meeting.com)**

### **10 anni di Associazionismo Federativo per le Malattie Rare**

*Venezia, Isola di S. Servolo, 2-5 luglio 2010*

Politiche per l'assistenza alle persone con malattie rare, La malattia rara come opportunità per la ricerca e l'innovazione, Dalla teoria alla pratica, l'innovazione nell'attività corrente.

**[www.uniamo.org](http://www.uniamo.org)**

**[relazioniesterne@uniamo.org](mailto:relazioniesterne@uniamo.org)**

### **Congresso Pediatria 2010**

*Milano, 21-22 maggio 2010*

**[www.pediatria.it/congressi](http://www.pediatria.it/congressi)**

**[fimpilo@tin.it](mailto:fimpilo@tin.it)**

### **XXII Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale**

*Taormina, 27-29 maggio 2010*

Vaccini e vaccinazioni, Adolescentologia, Prevenzione e terapia malattie respiratorie, Nutrizione e prevenzione, Trattamento della febbre, Antivirali, Enuresi, Malattie sessualmente trasmesse, Dermatologia e Cosmetologia

**[www.pediatra.it/congressi](http://www.pediatra.it/congressi)**

**[presidenza@sipps.it](mailto:presidenza@sipps.it)**

### **XVI Congresso Nazionale Società Italiana di Neonatologia.**

*Bari, 19-22 maggio 2010*

Fiera del Levante

**[www.congresso.neonatalogia.it](http://www.congresso.neonatalogia.it)**

**[congressosin@biomedia.net](mailto:congressosin@biomedia.net)**

stampa in 300 copie  
Distribuzione gratuita

Notiziario R.T.D.C. a cura della Regione Toscana Giunta regionale - Direzione generale del Diritto alla salute e delle politiche di solidarietà.

Hanno collaborato a questo numero: Renato Scarinci, Anna Pierini, Michela Sodde - Edizioni Regione Toscana CNR

I contributi da pubblicare vanno inviati a: segreteria Registro Toscano Difetti Congeniti Regione Toscana - Via T. Alderotti 26/N - 50134 Firenze  
tel. 055 4383 667 fax 055 4383 120