



WORKSHOP FAD SINCRONA

LE 8 SINDROMI CHE OGNI PEDIATRA E OGNI NPI DEVE CONOSCERE



Organizzato da



FONDAZIONE
MARIANI

con i bambini per la neurologia infantile

In collaborazione con



Sistema Socio Sanitario

Regione
Lombardia
ASST Lariana

col patrocinio di



SIMGePeD

Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità Congenite



SINPIA
Società Italiana di Neuropsichiatria
dell'Infanzia e dell'Adolescenza



SIN
Società Italiana di
Neonatologia

SINP
Società Italiana
di Neurologia Pediatrica

PROGRAMMA

MERCOLEDÌ 9 NOVEMBRE 2022

INTRODUZIONE

La conoscenza della storia naturale delle sindromi malformative rappresenta una parte importante del bagaglio culturale del pediatra, genetista clinico o neuropsichiatra infantile soprattutto per quelle condizioni la cui prevalenza nella popolazione generale è meno rara delle altre. In questi casi, infatti, sono disponibili informazioni abbastanza codificate per quanto attiene i criteri di sospetto e di diagnosi clinica, il percorso di conferma della diagnosi stessa attraverso specifici test genetici, la storia naturale pediatrica, base essenziale dell'impostazione del follow-up assistenziale, l'evoluzione neuro-cognitiva con la definizione di specifiche peculiarità che possono rappresentare conoscenze preziose per l'impostazione del percorso abilitativo.

Il corso in oggetto ha l'obiettivo di fornire tutte queste informazioni al partecipante attraverso la dinamicità, duttilità e immediatezza dello strumento stesso. Per rendere attuali e concrete le problematiche trattate ogni condizione sarà introdotta da una mini-intervista a genitori di pazienti affetti per rappresentare anche il punto di vista della famiglia in termini sia di criticità, ma anche di peculiarità e ricchezza dei pazienti con le specifiche condizioni trattate.

DIRETTORE DEL CORSO

Angelo Selicorni

Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile
UOC di Pediatria, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna, Como

COMITATO SCIENTIFICO

Chiara Pantaleoni

SSD Sindromi Genetiche con Disabilità Intellettiva
Disturbo dello Spettro Autistico
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

Giuseppe Zampino

Centro Malattie Rare e Difetti Congeniti
Dipartimento della tutela della salute della donna, della vita nascente, del bambino e dell'adolescente
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Stefano D'Arrigo

UOC Neuropsichiatria Infantile 1 - Disordini del Movimento
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

Milena Mariani

Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile
UOC di Pediatria, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna, Como

Chiara Leoni

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Il corso si svolgerà interamente online (FAD sincrona): partecipazione a sessioni formative remote attraverso una piattaforma multimediale dedicata (webinar), fruibile in diretta tramite connessione a internet. La partecipazione dei discenti viene rilevata attraverso la registrazione degli accessi alla piattaforma durante la sessione di formazione. Ogni sessione verrà registrata e resa disponibile nei 3 giorni successivi la fine del corso. La visione della registrazione del corso non è calcolata ai fini dell'ottenimento dei crediti ma è da intendersi solo come strumento utile per la compilazione del Test di apprendimento.

PROGRAMMA

MERCOLEDÌ 9 NOVEMBRE 2022

Moderatori

Chiara Pantaleoni, Milano

Angelo Selicorni, Como

ore 15

SINDROME DI MOWAT WILSON

- **Testimonianza introduttiva**

Greta Michela Birbanti, Milano - genitore

- **Aspetti diagnostici/genetici**

Marcella Zollino, Roma

- **Storia naturale clinica**

Livia Garavelli, Reggio Emilia

- **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Duccio Maria Cordelli, Bologna

ore 16.30

SINDROME DA MUTAZIONE DEL GENE PTEN

- **Testimonianza introduttiva**

Alessandro Di Giorgio, Milano - genitore

- **Aspetti diagnostici/genetici**

Claudia Ciaccio, Milano

- **Storia naturale clinica**

Giovanna Sironi, Milano

- **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Stefano D'Arrigo, Milano

ore 18

Chiusura della giornata

RELATORI E MODERATORI

AJMONE PAOLA FRANCESCA

Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico
Milano

ALFIERI PAOLO

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Roma

ARANCIO ROSANGELA

UO Pediatria
Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo
Milano

BACCARIN JESSICA

Caravate (VA) - genitore

BALBO NICOLETTA

Milano - genitore

BARBANTI GRETA MICHELA

Milano - genitore

CASTRUCCI MASSIMO

Milano - genitore

CECCANTI MAURO

Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione
Sapienza Università di Roma

CIACCIO CLAUDIA

SSD Sindromi Genetiche con Disabilità Intellettiva
Disturbo dello Spettro Autistico
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta
Milano

CORDELLI DUCCIO MARIA

UOC Neuropsichiatria dell'Età Pediatrica
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

CORIALE GIOVANNA

Centro Alcolologico Regione Lazio
ASL Roma 1
Roma

D'ARRIGO STEFANO

UOC Neuropsichiatria Infantile 1 – Disordini del Movimento
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta
Milano

DI GIORGIO ALESSANDRO

Milano - genitore

DOVIGO LUCIA

Milano - genitore

GARAVELLI LIVIA

Struttura Complessa di Genetica Medica
Dipartimento Materno-Infantile
AUSL IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova
Reggio Emilia

LIAVA ALEXANDRA

UOC Neuropsichiatria Infantile
ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna
Como

LIVERANI MARIA ELENA

Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Andrea
Roma

MALACARNE MICHELA

UOC Laboratorio Genetica Umana
IRCCS Giannina Gaslini
Genova

MARIANI MILENA

Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile
UOC Pediatria, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna
Como

MASINI MAURA

San Casciano in Val di Pesa (FI) - genitore

MILANI DONATELLA

Rete Fondazione Mariani Malattie Neuropediatriche Rare
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico
Milano

PALERMO GIULIA

UOC Neuropsichiatria Infantile
ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna
Como

PANTALEONI CHIARA

SSD Sindromi Genetiche con Disabilità Intellettiva
Disturbo dello Spettro Autistico
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta
Milano

PERON ANGELA

SSD Genetica Medica
ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo
Milano

PEZZANI LIDIA

ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

SELICORNI ANGELO

Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile
UOC Pediatria, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna
Como

SIRONI GIOVANNA

SC Pediatria Oncologica
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori
Milano

TARANI LUIGI

Dipartimento Materno Infantile
Sapienza Università di Roma

TARTAGLIA MARCO

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Roma

VIGNOLI AGLAIA

Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi di Milano

ZAMPINO GIUSEPPE

Centro Malattie Rare e Difetti Congeniti
Dipartimento della tutela della salute della
donna, della vita nascente, del bambino e
dell'adolescente
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

ZOLLINO MARCELLA

Medicina Genomica
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

ABSTRACT

MERCOLEDÌ 9 NOVEMBRE 2022

SINDROME DI MOWAT WILSON

Aspetti diagnostici/genetici

Marcella Zollino, Roma

La sindrome di Mowat-Wilson (MWS) è un raro disordine del neurosviluppo autosomico-dominante caratterizzato da caratteristiche facciali peculiari, ritardo dello sviluppo globale, disabilità intellettiva, epilessia, malformazioni congenite a carico del cuore, del sistema genito-urinario e del SNC (in particolare da agenesia del corpo calloso), malattia di Hirschsprung, bassa statura, e carattere dolce e amichevole. È una neurocrestopatia, e tale prerogativa spiega la natura sistemica e multiorgano del disordine.

L'unico gene causativo è ZEB2 localizzato nella regione cromosomica 2q22. La proteina ZEB2 è un fattore di trascrizione zinc finger che interagisce con le proteine SMAD e funziona come un repressore trascrizionale in risposta alla segnalazione del TGF- β .

Sono noti finora in letteratura circa 350 pazienti con MWS.

Il difetto genetico

Le varianti genomiche che coinvolgono il gene ZEB2 consistono in:

- delezione completa del gene (spesso nel contesto di una delezione cromosomica 2q22 che può includere diversi altri geni contigui), o delezione parziale (diversi esoni): 19%
- mutazioni nonsense: 34%
- mutazioni con frameshift: 40%
- piccole delezioni parziali in frame: 5%
- mutazioni missenso: 1.5%
- rare mutazioni di splicing
- rari riarrangiamenti bilanciati che interrompono la sequenza codificante del gene

Una gran parte delle mutazioni coinvolgono l'esone 8 del gene, che è molto esteso, e che da solo codifica per il 60% della proteina. Come riassunto sopra, si tratta tipicamente di mutazioni di stop e con frameshift (loss-of-function).

Correlazioni genotipo-fenotipo

Riguardo alle correlazioni genotipo-fenotipo, le mutazioni di stop e con frameshift causano il fenotipo completo, e in genere grave, della condizione. Il meccanismo patogenetico è l'aploinsufficienza; le mutazioni inducono una nonsense-mediated decay dell'mRNA mutato. Tuttavia, è riportato un numero limitato di mutazioni con frameshift o di piccole delezioni inframe che interessano la porzione C-terminale della proteina associate ad un fenotipo più lieve: si ritiene che non avvenga in questi casi la nonsense-mediated decay dell'mRNA mutato e che venga quindi prodotta una proteina tronca che conserva in parte le sue capacità funzionali.

Le rare mutazioni missenso si associano ad un fenotipo più lieve nei riguardi dell'entità del ritardo psico-motorio, della capacità di linguaggio e dell'assenza di microcefalia e di malformazioni cardiache o cerebrali, al contrario le caratteristiche facciali permangono tipiche, attenuate solo in parte. Possono essere definite per questo mutazioni ipomorfe.

Tuttavia, alcune mutazioni missenso si sono associate ad una grave encefalopatia epilettica ad esordio precoce, in assenza della tipica "gestalt" facciale. È verosimile che specifiche mutazioni missenso causano un meccanismo patogenetico differente, di "acquisto di funzione".

Procedura diagnostica

La diagnosi di precisione di MWS deriva dalla combinazione della diagnosi clinica e del test di laboratorio di conferma. La diagnosi clinica e la diagnosi di laboratorio devono procedere simultaneamente, sia perché alcune mutazioni causano un fenotipo atipico, che può essere in senso migliorativo o in senso peggiorativo, sia perché la sensibilità diagnostica del test di laboratorio è inferiore al 100%. Per questo in alcuni casi con test di laboratorio apparentemente normale la diagnosi di MWS può essere condotta anche solo clinicamente.

Test di laboratorio

In accordo alla frequenza relativa dei difetti genomici a carico di ZEB2, si consiglia la seguente procedura diagnostica di laboratorio:

1. primo test qualitativo di sequenziamento genico; attualmente è svolto più spesso con tecniche NGS, tramite pannelli genici o altro, ma può essere anche destinato al solo gene ZEB2
2. se il primo test è normale: MLPA (delezioni di interi esoni?)
3. se MLPA evidenzia una delezione genica completa, procedere con array-CGH (geni contigui inclusi nella delezione cromosomica?)
4. se i primi tre step sono normali, procedere con esame cromosomico convenzionale (traslocazione bilanciata de novo gene disrupting?)

Diagnosi prenatale

Dopo la nascita di un primo figlio con MWS alla coppia dei genitori va offerta la diagnosi genetica prenatale, per rischio di mosaicismo germinale. La diagnosi prenatale sarà diretta ad accertare la mutazione specifica del figlio affetto. Per la prole di tutti gli altri familiari il rischio di ricorrenza è pari a quello della casualità.

Storia naturale clinica

Livia Garavelli, Reggio Emilia

La sindrome di Mowat-Wilson (MWS) è una rara sindrome con disabilità intellettiva/anomalie congenite multiple causata da varianti in eterozigosi del gene ZEB2.

Le caratteristiche facciali possono evocare il sospetto diagnostico: nell'infanzia, i lobi delle orecchie sembrano sollevati, con una depressione centrale, e le sopracciglia sono grandi, medialmente svasate e sparse nel mezzo. Possono essere presenti inoltre ipertelorismo, occhi grandi e infossati, columella prominente, labbro superiore ad mento prominente.

La microcefalia è stata talvolta osservata alla nascita, ma più frequentemente tende a svilupparsi gradualmente durante l'infanzia, anche se non tutti i bambini sono microcefalici.

Stipsi e malattia di Hirschsprung sono frequenti, verificandosi rispettivamente nel 43 % e nel 30 % dei pazienti.

La cardiopatia congenita si riscontra nel 60% dei bambini. Le anomalie cardiache più frequenti (>25% dei casi) non sono cardiopatie complesse e includono il dotto arterioso pervio, il difetto interventricolare e il difetto interatriale. La pulmonary artery sling con o senza stenosi tracheale è piuttosto rara (3,7%), ma più frequente rispetto alla popolazione generale e possiamo considerarla un segno clinico che può far sospettare la MWS.

Tra i segni clinici oculari, lo strabismo è il reperto più comune, seguito dall'astigmatismo. Le anomalie strutturali quali l'anomalia di Axenfeld e il coloboma sono più rare.

I pazienti con MWS hanno una disabilità intellettiva di grado variabile, con importante compromissione del linguaggio, ma mostrano abilità linguistiche ricettive e comunicano con successo utilizzando metodi alternativi, come la comunicazione aumentativa.

Il fenotipo neuroradiologico nei pazienti con MWS è caratterizzato da anomalie del corpo calloso (79% dei casi), anomalie dell'ippocampo (77%), dilatazione dei ventricoli cerebrali (68%), anomalie della sostanza bianca, gangli della base ampi e malformazioni corticali e cerebellari. L'epilessia è una delle caratteristiche più frequentemente rilevate della MWS e l'84% dei pazienti ha avuto convulsioni, con esordio medio all'età di 27 mesi. Oltre il 60% dei pazienti mostra una elevata soglia del dolore.

Il follow-up multidisciplinare è essenziale e dovrebbe consistere in valutazioni regolari eseguite da diversi specialisti; in primo luogo, pediatri, neurologi, cardiologi, nefrologi e gastroenterologi, soprattutto durante la prima infanzia.

Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi

Duccio Maria Cordelli, Bologna

Il ruolo di ZEB2 nello sviluppo del sistema nervoso si traduce nell'importante coinvolgimento neurologico nei bambini con Sindrome di Mowat-Wilson, che possono presentare microcefalia, malformazioni cerebrali, epilessia, disturbi del sonno e disturbi cognitivi e comportamentali. Tra le malformazioni cerebrali le più frequenti sono le alterazioni a livello del corpo calloso e degli ippocampi, presenti nella maggioranza dei casi. L'epilessia ha un fenotipo elettroclinico caratteristico, età correlato, è presente nella quasi totalità dei casi, non sempre ben responsiva alla terapia farmacologica. Sono molto frequenti anche i disturbi del sonno. I bambini con S. di Mowat Wilson presentano disabilità intellettiva di grado variabile associata a una importante compromissione del linguaggio variabile. Dal punto di vista comportamentale sono frequenti comportamenti stereotipati; sono possibili disturbi del comportamento, ma raramente di intensità tale da richiedere trattamento farmacologico. La conoscenza del fenotipo neurologico e neuropsichiatrico della sindrome è di basilare importanza per un approccio terapeutico e riabilitativo mirato.

SINDROME DA MUTAZIONE DEL GENE PTEN

Aspetti diagnostici/genetici

Claudia Ciaccio, Milano

PTEN è un gene oncosoppressore localizzato nella regione cromosomica 10q23.31 e incluso nel pathway cellulare di PI3K/AKT/mTOR, con ruolo di regolatore della replicazione e della crescita cellulare. Scoperto in associazione a sindromi predisponenti al cancro, mutazioni dello stesso gene sono successivamente state associate anche a un fenotipo pediatrico caratterizzato da macrocefalia e disturbo del neurosviluppo. Oggi sappiamo che alterazioni loss-of-function del gene (mutazioni, indels intrageniche, delezioni 10q23.31) causano una condizione denominata PTEN Tumor Hamartoma Syndrome: sotto questo termine ombrello comprendiamo tutte le possibili manifestazioni fenotipiche della malattia, dall'età adulta a quella pediatrica, dagli aspetti di neurosviluppo a quelli oncologici. Nel bambino non sono stati definiti criteri diagnostici specifici, sia per la relativamente recente storia della malattia che per la difficoltà nel definire un affidabile rischio oncologico nell'età giovanile/adulta. Viste le implicazioni legate al necessario follow-up di prevenzione, la Sindrome PTEN correlata è una diagnosi da non mancare in età pediatrica. Su base empirica e dei dati disponibili ad oggi in letteratura, il test di PTEN (che include sequenziamento e MLPA del gene + Array-CGH se negativi) è raccomandabile in caso di macrocefalia marcata (>3 SD), anche isolata, o di macrocefalia associata a uno dei possibili altri aspetti della condizione: disordine del neurosviluppo, alterazioni vascolari, segni neuroradiologici tipici, malformazioni vascolari/lipomi/amartomi e/o anamnesi familiare positiva per patologia oncologica.

Storia naturale clinica

Giovanna Sironi, Milano

PTEN è un gene oncosoppressore localizzato nella banda cromosomica 10q22q23. La mutazione di PTEN è una condizione autosomica dominante che è stata associata a differenti fenotipi caratterizzati da gradi variabili di disabilità intellettiva, macrocefalia e predisposizione allo sviluppo di neoplasie. Quando, in associazione a queste caratteristiche, viene riscontrata la mutazione di PTEN si parla di PHTS (PTEN Hamartoma Tumour Syndrome) che comprende una serie di presentazioni storicamente note come sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba, la sindrome di Cowden e il disturbo dello spettro autistico associato a macrocefalia. Data l'estrema variabilità fenotipica l'incidenza della mutazione di PTEN è probabilmente sottostimata nella popolazione generale e spesso viene riscontrata negli adulti, solo dopo diagnosi nella prole o alla diagnosi di patologia neoplastica. Sebbene la mutazione di PTEN predisponga allo sviluppo di alcuni tumori (carcinoma della tiroide, mammella, endometrio, rene, colon e melanoma) per cui è importante la diagnosi precoce e l'impostazione di un follow-up mirato, tuttavia tale incremento del rischio appare significativo nell'adulta.

Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi

Stefano D'Arrigo, Milano

Il quadro neurologico precoce dei pazienti con sindrome da mutazione nel gene PTEN è caratterizzato dalla presenza di ipotonia, con conseguente ritardo dello sviluppo psicomotorio. Un altro segno caratteristico della sindrome è la macrocrania che è sempre presente e può essere riscontrata fin in epoca prenatale. La macrocrania è importante, può essere progressiva nei primi anni di vita e in alcuni pazienti può raggiungere le 5 Deviazioni standard.

Le tappe dello sviluppo motorio sono acquisite globalmente con ritardo e la condizione entra in diagnosi differenziale con altre forme di ipotonia da coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Anche lo sviluppo del linguaggio può presentare un ritardo di grado variabile. Nonostante la presenza di ritardo psicomotorio, l'evoluzione può essere nettamente migliorativa e dal punto di vista cognitivo non esitare in una disabilità intellettiva, che se presente è di grado variabile, lieve nella maggioranza dei pazienti.

Il fenotipo comportamentale può essere caratterizzato da disturbo dello spettro autistico; studi in letteratura su bambini con ritardo dello sviluppo psicomotorio e autismo riportano il riscontro di mutazione nel gene PTEN nel 10-20% circa dei pazienti e tutti presentavano macrocrania, tanto che in un bambino con autismo e macrocrania la diagnosi deve essere sempre considerata.

La comorbidità psichiatrica in alcuni pazienti è stata descritta, ma non è particolarmente frequente: ADHD, fobie specifiche, disturbo d'ansia generalizzato, disturbo ossessivo-compulsivo.

La risonanza magnetica in questi pazienti può essere normale; in alcuni casi possono essere evidenziate alterazioni non specifiche della sostanza bianca e spazi perivascolari dilatati, malformazioni artero-venose e più raramente emimegalencefalia e quadri malformativi corticali. Alcuni pazienti in genere in età adulta possono presentare il caratteristico Lhermitte Duclos gangliocitoma, lesione malformativa-amartomatosa cerebellare, cui si può associare una sintomatologia cerebellare specifica: il quadro è patognomico per mutazione del gene PTEN.

Il management dei pazienti con mutazione PTEN prevede la messa a punto di un percorso riabilitativo personalizzato e correlato allo specifico disordine del neurosviluppo presentato dal bambino.



CONTATTI



WWW.FONDAZIONE-MARIANI.ORG
TEL. 02 795458

