



GIORNATA REGIONALE SIDS, SIUD & ALTE – 2012
1a GIORNATA SPEZZINA SULLE
MALATTIE RARE PEDIATRICHE

“Approccio alla consulenza genetica ”

Valeria Capra, U.O.Neurochirurgia IGG



La Spezia, 17 Novembre 2012

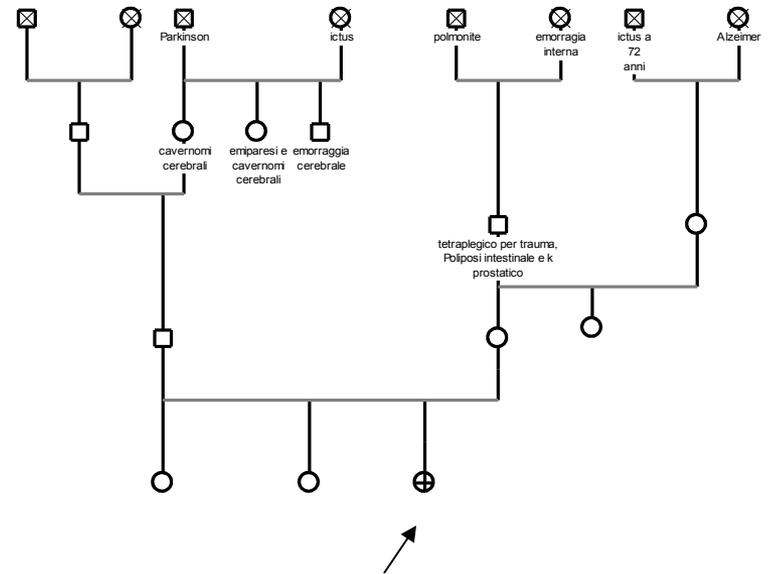
Circolo Ufficiali M.M.

Viale Italia n. 2



Informazioni fondamentali

- Accurata anamnesi familiare e creazione dell'albero genealogico
- Storia della gravidanza
- Anamnesi remota
- Attento esame clinico

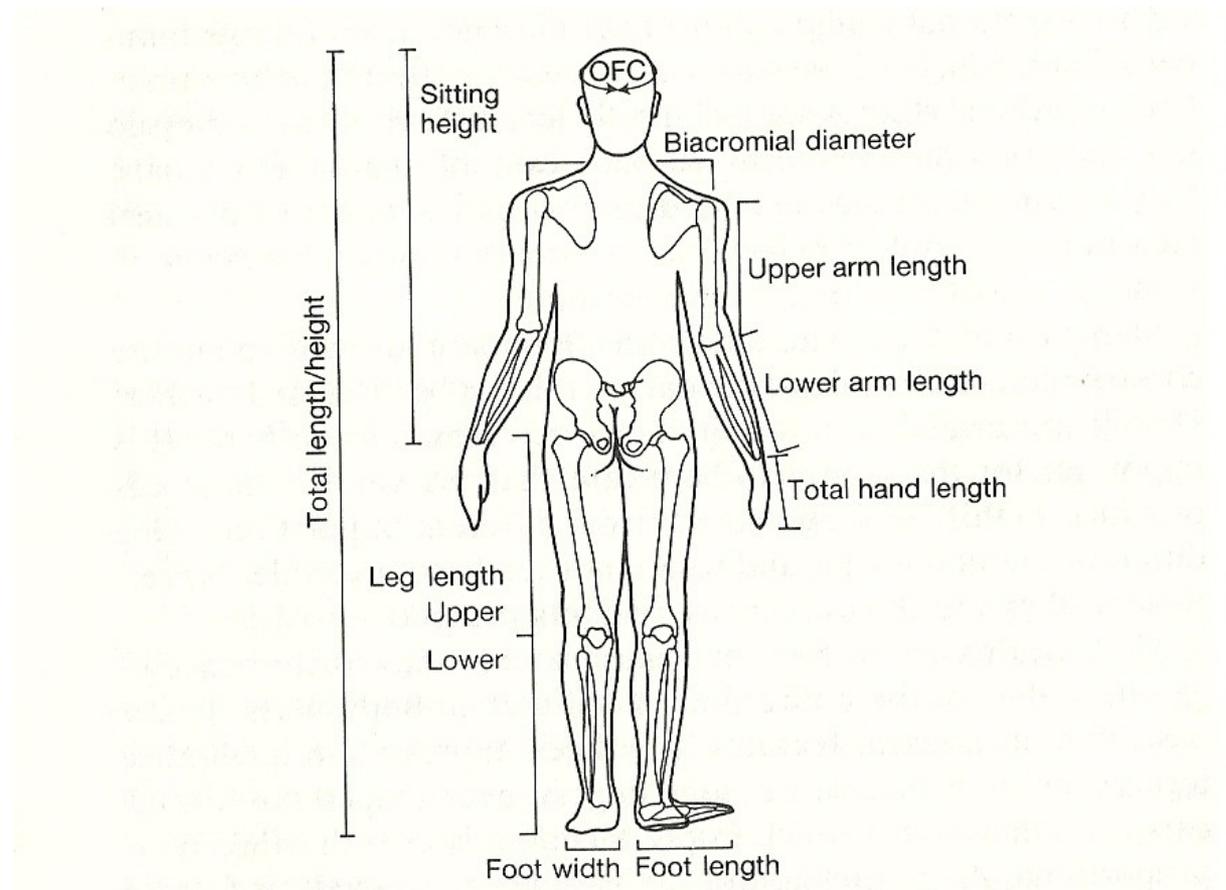


Esame clinico

- Facies
- Habitus
- Cute
- Capelli e annessi
- Segni dismorfici minimi al tronco, arti, mani e piedi
- Segni clinici maggiori



Misurazioni antropometriche



Punti di repere cranio-facciali

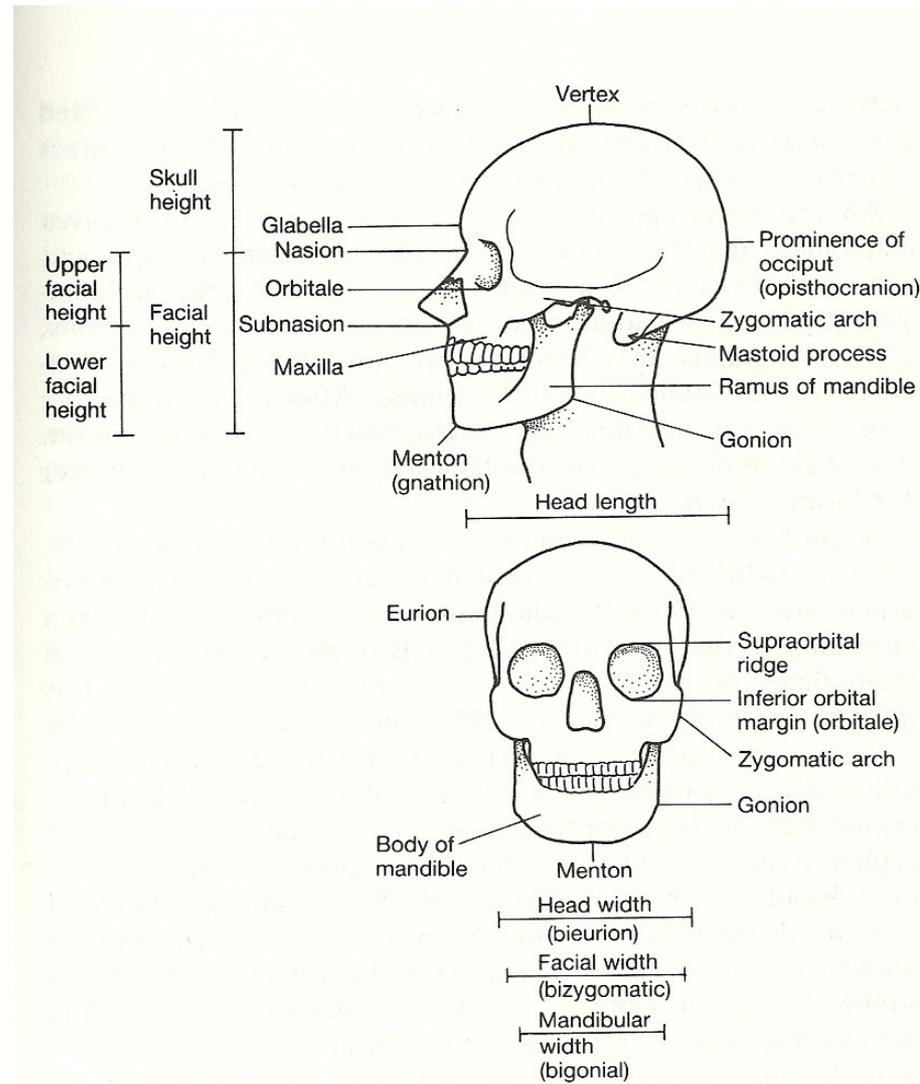


Fig. 7.1 Palpable landmarks of craniofacies.



Variabilità del naso

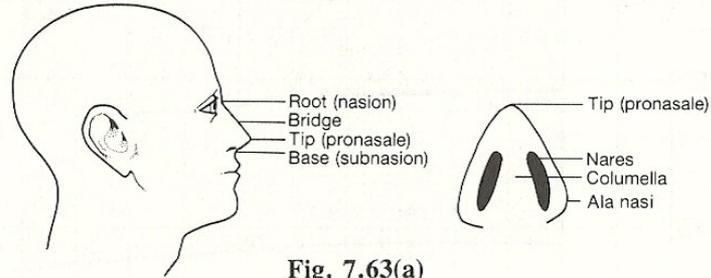


Fig. 7.63(a)

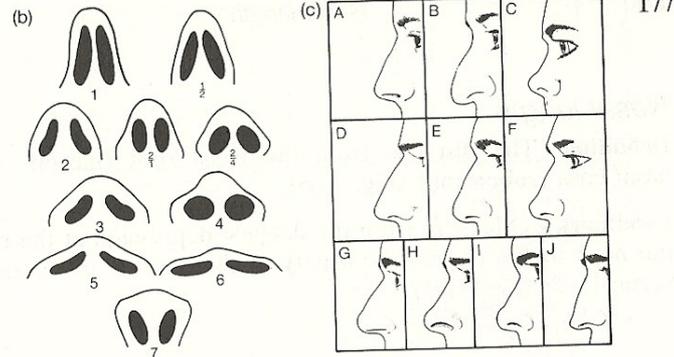


Fig. 7.63(b) and (c)



Definizione di sindrome

Una **sindrome** è l'associazione di diverse caratteristiche cliniche, cioè di più segni (osservati da un medico), e sintomi (riferiti dal paziente) che messi insieme fanno sospettare la presenza di una patologia.



Che cosa è un disordine genetico

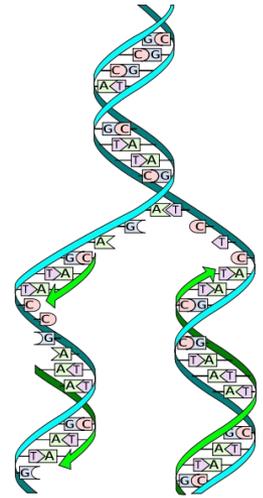
Sia l'ambiente che i fattori genetici hanno un ruolo importante per lo sviluppo di ciascuna malattia. Una malattia genetica è causata da anomalie nel nostro genoma.

I quattro tipi di disordini genetici sono causati da:

(1) un singolo gene, (2) poligeniche, (3) cause multifattoriali, (5) cromosomiche e (6) mitocondriali.



Ausili



- Classificazione secondo OMIM
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- **OMIM® - Online Mendelian Inheritance in Man.**
- OMIM is a comprehensive, authoritative, and timely compendium of human genes and genetic phenotypes. The full-text, referenced overviews in OMIM contain information on all known mendelian disorders and over 12,000 genes.
- OMIM focuses on the relationship between phenotype and genotype. It is updated daily, and the entries contain copious links to other genetics resources.
- This database was initiated in the early 1960s by Dr. Victor A. McKusick as a catalog of mendelian traits and disorders, entitled Mendelian Inheritance in Man (MIM). Twelve book editions of MIM were published between 1966 and 1998. The online version, OMIM, was created in 1985 by a collaboration between the National Library of Medicine and the William H. Welch Medical Library at Johns Hopkins. It was made generally available on the internet starting in 1987. In 1995, OMIM was developed for the World Wide Web by NCBI, the National Center for Biotechnology Information.



Ausili

- **Pubblicazioni scientifiche**
- **Foto di pazienti con caratteristiche cliniche simili**
- **POSSUM-web** is a computer-based system that helps clinicians to diagnose syndromes in their patients. It contains information on more than 3000 syndromes, including multiple malformation syndromes, chromosomal deletions and duplications, skeletal dysplasias and metabolic conditions with dysmorphic features. The comprehensive mediabase with extensive clinical photos for most conditions, also includes x-rays, diagrams, and histopathology slides.



Ausili

- **London Dysmorphology Data Base**

The Winter-Baraitser Dysmorphology Database (WBDD) currently contains information on over 4700 dysmorphic, multiple congenital anomaly and mental retardation syndromes. It includes single gene disorders, sporadic conditions, and those caused by environmental agents.

Although WBDD mainly contains information about non-chromosomal multiple congenital anomaly syndromes, it also includes information about distinctive microdeletion syndromes and those resulting from uniparental disomy. WBDD contains over 46000 fully searchable references, linked to the appropriate syndromes.

The Baraitser-Winter Neurogenetics Database (BWND) currently contains information on over 4250 syndromes involving the central and peripheral nervous system seen in adults and children.

e.....

- **Confronto con colleghi: Gruppo di Genetica Clinica (SIGU)**

Identificazione di una sindrome, della mutazione genetica/cromosomica, perché?

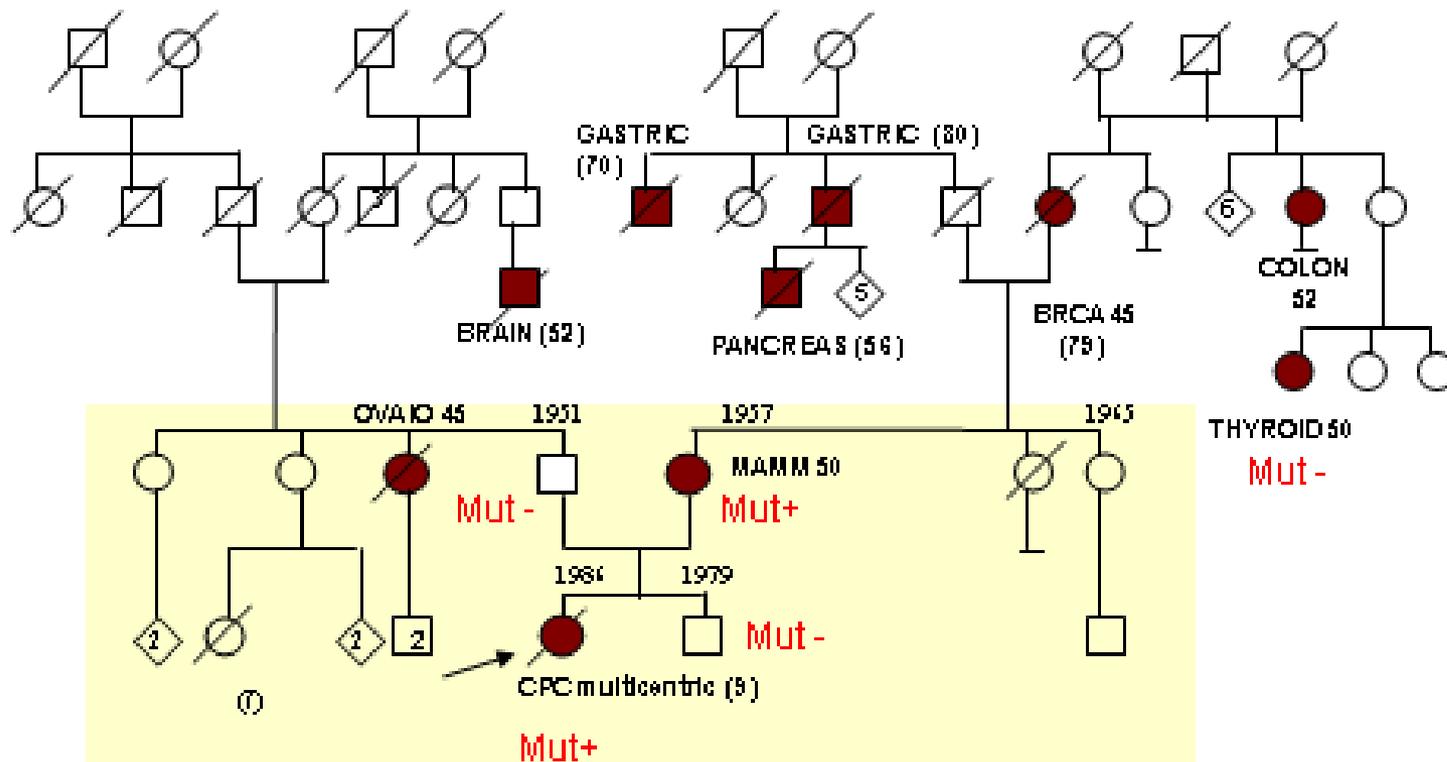
- Utilità per il paziente per possibili terapie
- Utilità per la famiglia, in particolare per dare corretti rischi di ricorrenza per i genitori ed il pz.
- Utilità per una eventuale e corretta diagnosi prenatale



Sindromi tumorali rare

pedigree di una famiglia Li-Fraumeni

Pedigree of CASE 2



Case report

 Immunomodulatory therapy in recurrent acute
 necrotizing encephalopathy ANE1: Is it useful?

Laura Bergamino^{a,1,7}, Valeria Capra^{b,2,7}, Roberta Biancheri^{c,3,7}, Andrea Rossi^{d,3,7},
 Angela Tacchella^{e,4,7}, Linda Ambrosini^{f,4,7}, Masashi Mizuguchi^{g,5,7}, Makiko Saitoh^{g,6,7},
 Maria Grazia Marazzi^{a,1,7,*}

^a Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Genova, IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy

^b U.O. Neurochirurgia, IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy

^c U.O. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy

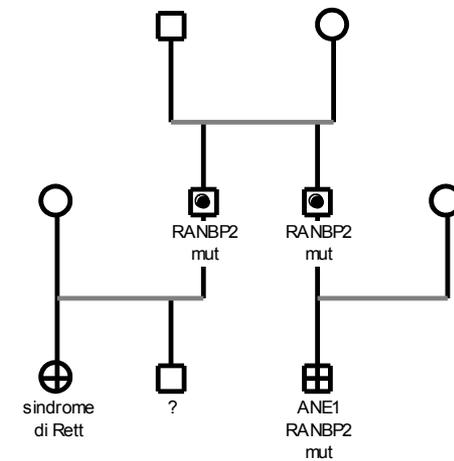
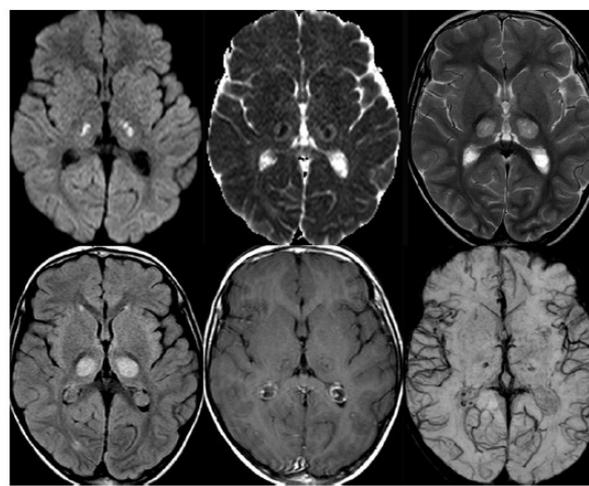
^d U.O. Neuroradiologia, IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy

^e U.O. Malattie Infettive, IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy

^f Clinica Pediatrica, IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy

^g Department of Developmental Medical Sciences, University of Tokyo, Japan

Received 10 June 2011; received in revised form 1 August 2011; accepted 2 August 2011



Encefalopatia ricorrente acuta necrotizzante (ANE1)

Indotta da virus dell'Influenza A, parainfluenza e HHV6 in bimbi apparentemente normali per crescita e sviluppo. MRI in questi bimbi con mutazioni nel gene RANBP2 gene presentano lesioni simmetriche nei talami, nel tegmento del tronco, nel cervelletto e nella sostanza bianca periventricolare. La maggior parte dei casi sono sporadici e con decorso monofasico. I casi familiari hanno permesso l'identificazione nei casi ricorrenti ANE di un locus sul cromosoma 2q e l'identificazione del gene RANBP2 (OMIM 601181). Il nostro è il primo caso italiano di ANE1 che porta la mutazione comune c.1880C > T nel gene RANBP2 che ha presentato 3 eventi acuti nei primi due anni di vita.

Segni e Sintomi

Segni dismorfici minimi e maggiori

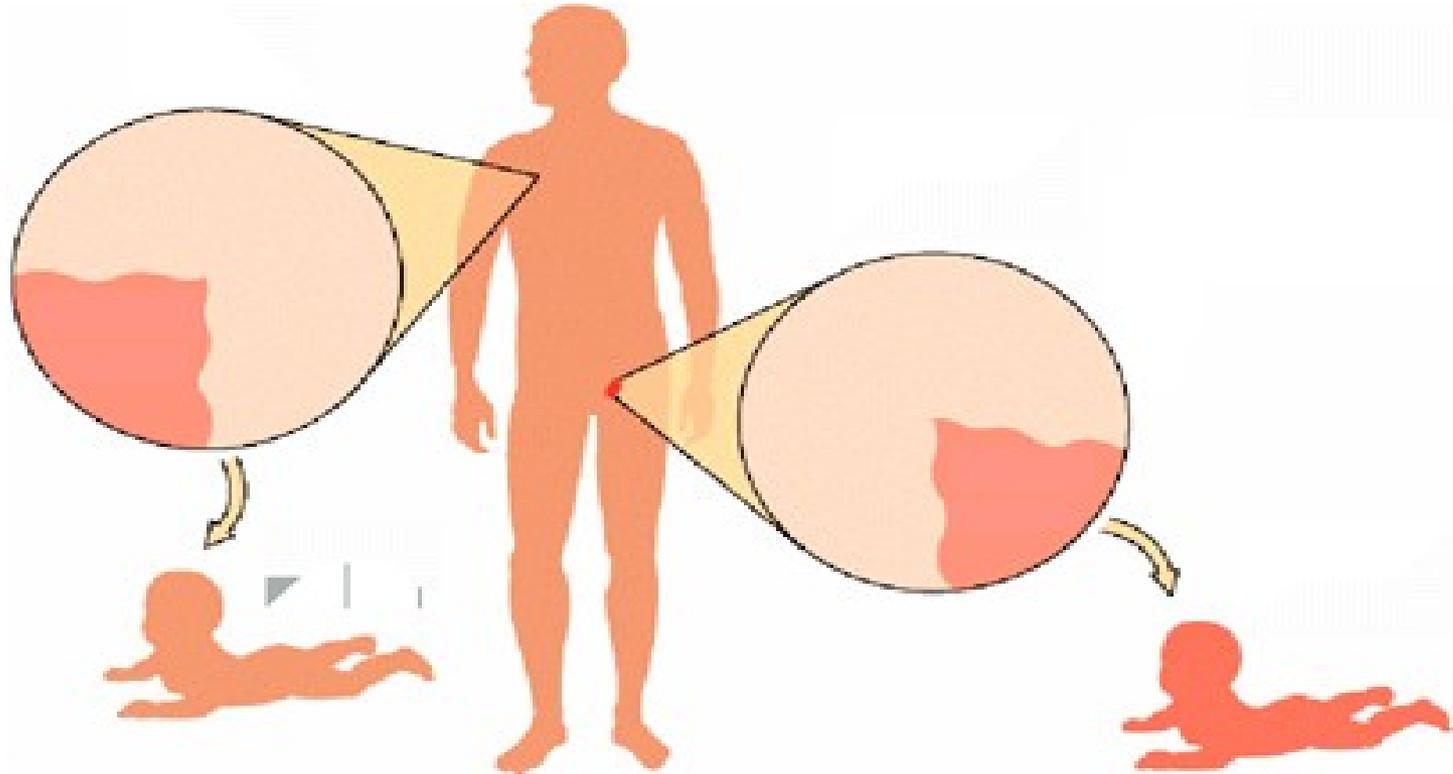
Anomalie organi interni

Valutazione cardiologica, neurologica,
ortopedica, chirurgica ecc.

Esami strumentali



LA PATOGENICITA' DI UNA MUTAZIONE E' INFLUENZATA DAL TIPO E NUMERO DELLE CELLULE IN CUI L'ALLELE MUTANTE E' ESPRESSO



Una mutazione non letale nella linea germinale viene trasmessa alla progenie.

Una mutazione nelle cellule somatiche avrà una conseguenza solo per la cellula che subisce la mutazione o se avviene nelle prime fasi dello sviluppo potrà coinvolgere più cellule.

Consulenza genetica

Quesiti diagnostici

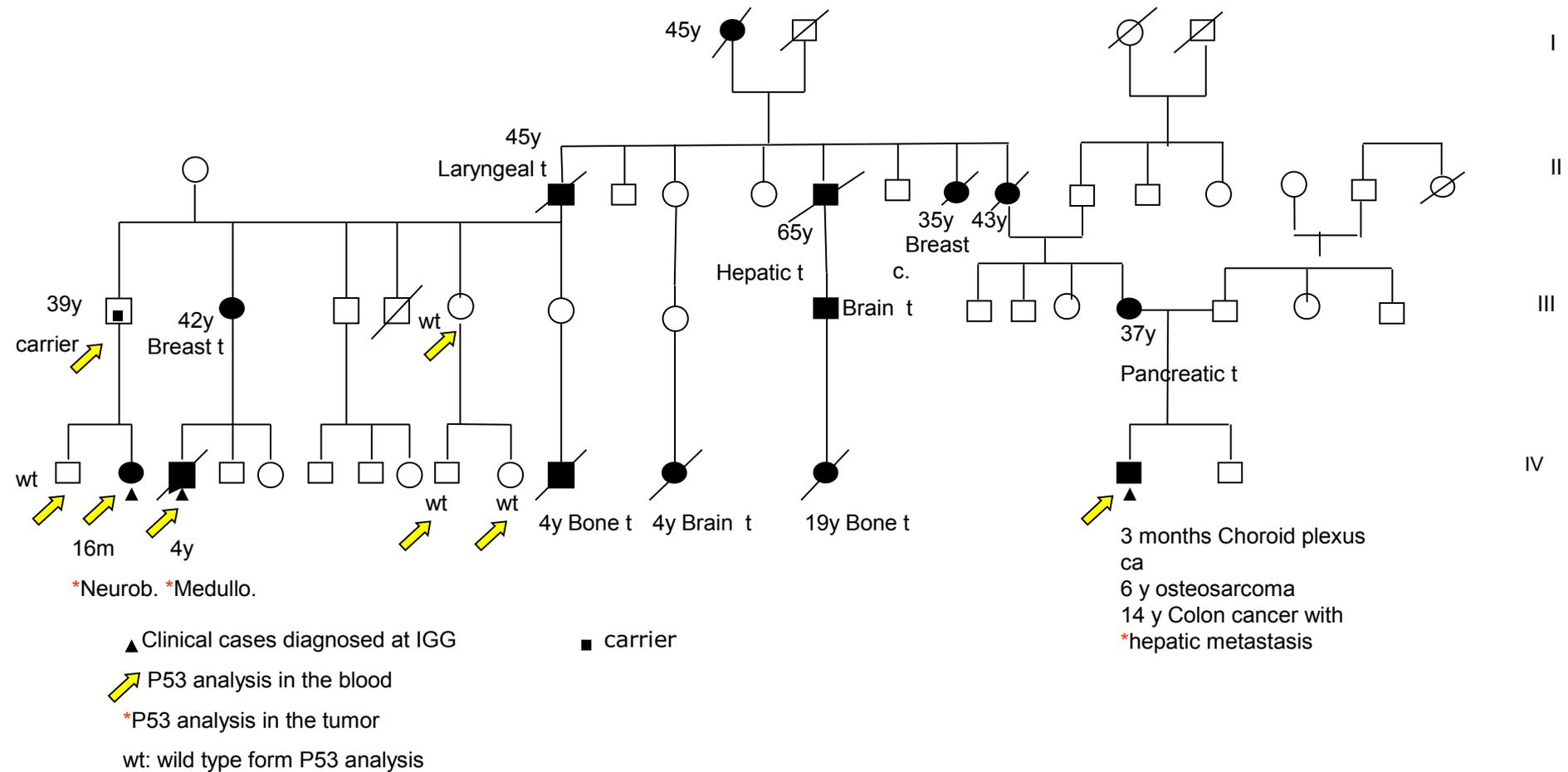
- Il tumore è associato a malformazioni maggiori?
- è associato a dismorfismi minimi?
- è familiare?



- Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (Gorlin syndrome)**
- AT/TR Atypical teratoid Rhabdoid tumor**
- Li fraumeni and Choroid plexus carcinoma**
- Retinoblastoma**
- Sindromi rarissime**



Complete pedigree of a LFS family





Second Tumors

- The risk of other specific extraocular primary neoplasms (collectively called second primary tumors) is increased. Most of the second primary cancers are osteosarcomas, soft tissue sarcomas, or melanomas. These tumors usually manifest in adolescence or adulthood.
- The incidence of second primary tumors is increased to more than 50% in individuals with retinoblastoma who have received external beam radiation therapy (EBRT) [Wong et al 1997].
- Survivors of hereditary retinoblastoma who are not exposed to high-dose radiotherapy have a high lifetime risk of developing a late-onset cancer [Fletcher et al 2004].

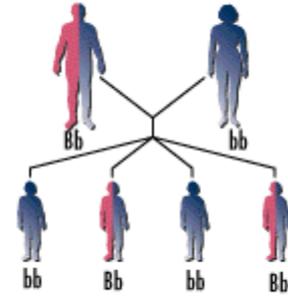




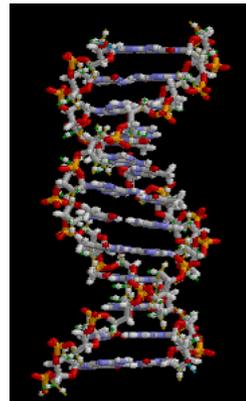
Cancer Predisposition Syndromes

- 1) Retinoblastoma
- 2) Li-Fraumeni Syndrome (LFS/LFL)
- 3) Neurofibromatosis I
- 4) Neurofibromatosis II
- 5) Syndrome Von Hippel Lindau (VHL)
- 6) Syndrome di Gorlin (NBCCS)(PTCH1)
- 7) Tuberous Sclerosis
- 8) Syndrome di Cowden (multiple amartomas, Lhermitte-Duclos, Bannayan-Riley-Ruvalcalba) (PTEN)
- 9) Turcot Syndrome
- 10) Rhabdoid Syndrome
- 11) Lynch cancer family syndrome II (LCFS2)
- 12) Adenomatous polyposis of the colon (APC)
- 13) Gardner syndrome BMPR1A, ACVRLK3, ALK3/PTEN, MMAC1
- 14) Carney complex
- 15) Melanoma Astrocytoma syndrome
- 16) Werner syndrome (WRN)
- 17) Costello syndrome
- 18) Glioma of the brain familiar
- 19) Noonan syndrome 1 (NS1)
- 20) Meningioma familial
- 21) Silver-Russel syndrome (SRS)
- 22) Nijmegen breakage syndrome
- 23) Fragile site mental retardation 1 gene (FMR1)
- 24) Turner syndrome 45, X,0
- 25) Klinefelter's Syndrome 47,XXY
- 26) Maffucci syndrome (PTHR1, PTHR)
- 27) Proteus syndrome

Father with hereditary
BRCA1 or BRCA2 mutation



50% chance of inheriting mutation,
regardless of child's gender



Sindromi tumorali e geni malattia

- **Utilità dell'identificazione dei possibili carriers per:**
 - Offerta del test ad altri familiari
 - Dare rischi di ricorrenza certa
 - Possibile diagnosi prenatale?
 - Trattamenti clinici e follow-up clinici ad hoc.



Consulenza genetica

- Processo di comunicazione dinamico nel quale la famiglia viene informata di una diagnosi e dei possibili rischi futuri.
- E' importante creare un rapporto di empatia e di fiducia con la famiglia.



Consulenza genetica

- Il genetista è anche un po' psicologo.
- E' importante che la consulenza non sia mai direttiva, ma serva solo ad accompagnare il paziente ed i suoi familiari ad arrivare ad una decisione più consona per il paziente stesso.
- Il medico deve valutare con attenzione ciò che deve essere comunicato e ciò che può essere taciuto al paziente.



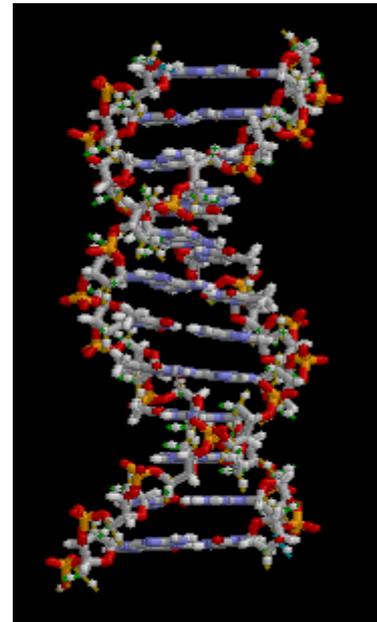
Riflessioni

- Necessità di numerosi colloqui per la raccolta delle informazioni.
- Delicatezza della consulenza genetica.
- Delicatezza nel proporre il test.
- Delicatezza nel dare la risposta al test.
- Programmazione di follow up specifici a lungo termine.



Problemi aperti

- Difficoltà di fornire informazioni genetiche in caso di sequenziamento di ultima generazione mediante WES o WGS.
- Che cosa dobbiamo riferire dell'enorme quantità di informazioni che dobbiamo gestire?



Collaborazioni

ModDipNeuroncologia,IGG

Maria Luisa Garrè
Claudia Milanaccio

U.O. Neurochirurgia, IGG

Marcello Ravegnani
Gianluca Piatelli
Marco Pavanello
Alessandro Consalez
Armando Cama, Chief

U.O. Neuroradiologia, IGG

Giovanni Morana
Andrea Rossi

Laboratorio Neurochirurgia, IGG

Patrizia De Marco
Elisa Merello
Alessandro Raso
Samantha Mascelli

Altre **U.O. dell' IGG** ed i **pediatri** che mi inviano i pz

