

CONSULENZA GENETICA

- ATTO DURANTE IL QUALE VENGONO FORNITE TUTTE LE INFORMAZIONI POSSIBILI RIGUARDO IL COMPORTAMENTO PER PROGRAMMARE UNA GRAVIDANZA
- Prevede conoscenze mediche che altre discipline non possiedono
- È una disciplina emergente

È necessario:

- VERIFICARE LA DIAGNOSI: bisogna sapere di che malattia si parla e indagare su vari problemi:
 - ✓ ETEROGENEITA' GENETICA: genotipi diversi possono dar luogo a fenotipi molto simili (es. Distrofia muscolare progressiva)
 - ✓ FENOCOPIE: situazioni cliniche che simulano malattie genetiche, ad esempio la microcefalia che può essere dovuta anche a infezioni o radiazioni in gravidanza, o anche ad utero sedimentario
- STESURA CORRETTA DELL'ALBERO GENEALOGICO. per lo studio della modalità di trasmissione (aut dominante, recessiva, x-linked)
- ILLEGGITTIMITA'. Non paternità biologica, si stima che il 15% di tutti i figli non sono figli del padre di famiglia.

A RICHIEDERE UNA CONSULENZA GENETICA SI VIENE PER :

- PROBLEMATICHE CROMOSOMICHE :
 - ✓ Trisomie: possono riguardare crom. sia sessuali che non (S. DI Down 21 s. di Edwards 18, S. di Patau 13)
 - ✓ Monosomie. l'unica compatibile con la vita è quella che riguarda il crom X
- **S. di Down:**
 1. Traslocazione sbilanciata (il 21 migra su 14-15-21)
 2. Traslocazione libera: i cromosomi sono liberi
 3. Traslocazione bilanciata: non sono fenotipicamente evidenti. tutto il cromosoma migra su un altro, al momento della segregazione può sbilanciarsi
 4. Poi bisogna fare la DD tra trisomia :
 - ✓ libera, il rischio che si ripresenti la sindrome di Down direttamente proporzionale all'età della madre
 - ✓ di traslocazione, il rischio che si ripresenti dipende sia dalla madre che dal padre

in caso di malattie multifattoriali (esiste una correlazione tra genotipo e ambiente, il genotipo agisce come "predisposizione genetica" che da solo non è sufficiente perché si manifesti la malattia.

Ricordiamo che il termine genetico(riconosce una mutazione genetica) è diverso da congenito(presente alla nascita)

Fattori: sono variabili, si usano le tabelle di Speed che tengono conto della:

- ✓ **GRAVITA'**(il rischio di ricorrenza è direttamente proporzionale alla gravità):es.Megacolon congenito: intestino >20 cm→rischio ricorrenza 10-15%
Intestino <20 cm→” “ 5%
- ✓ **SESSO**:es.Stenosi del piloro,alla nascita è più frequente nei M perché hanno una soglia di infezioni > rispetto alle F. In questo caso il sesso che alla nascita è meno colpito è quello che più frequentemente ha figli con malattia
- ✓ **NUMERO DEGLI AFFETTI**:
nelle multifattoriali il rischio di ricorrenza è direttamente proporzionale al n.degli affetti
nelle m.Genetiche il rischio è sempre =50% qualunque sia il n.di affetti.

Ogni nascita di affetto aumenta la probabilità che il successivo sia affetto.

DIAGNOSI PRENATALE

Le patologie dominanti hanno 2 eccezioni :

- penetranza incompleta
- espressività genetica minima
- anticipazione genetica legata al meccanismo dell'espansione da triplette, questo potrebbe portarci a dire che il pz nn ha ereditato la malattia e quindi è in diritto di procreare con il rischio di concepire un figlio malato.

Indicazioni alla diagnosi prenatale CITOENETICHE

- MADRI IN Età AVANZATA > 35 anni
- Coppie con precedenti figli affetti da patologie cromosomiche
- Genitori con anomalie cromosomiche bilanciate
- Riscontro Eco di malformazioni fetali(ritardo sviluppo fetale, anomalie liquido amniotico)
- Alterazione parametri biochimici
- Genitori portatori di aneuploidia non associati a infertilità
- Alcune malattie mendeliane
- Gravidanza ottenuta con fecondazione artificiale
- Malattie mendeliane X-linked per le quali è stato riconosciuto un difetto metabolico
- Malattie infettive contratte e riacutizzate in gravidanza

Parametri biochimici da valutare:

Esiste il **Tritest**:

1. α fetoproteina (AFP) → per S. Turner, labioschisi, gravidanze multiple
2. estriolo non coniugato (nE3)
3. B hCG

esempio:

1. AFP diminuita nel sangue materno, aumentata nel sangue fetale
2. nE3 diminuito
3. BhCG aumentato

} **S. di Down**

A TUTTE LE DONNE > DI 35 ANNI VENE OFFERTA LA POSSIBILITÀ DI DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA

ESISTE ANCHE IL BITEST: BhCG E PAPP-A (PROTEINA PLASMATICA ASSOCIATA ALLA GRAVIDANZA)

TECNICHE DI PRELIEVO TESSUTI FETALI

- **AMNIOCENTESI** tra 15-18 settimana, gli amniociti dopo centrifugazione con la fetoeoagglutinina messi in coltura, bisogna indurli alla mitosi, si fa analisi del cariotipo tramite citogenetica, il risultato entro 3 settimane
- **VILLOCENTESI** tra 9 e 11 settimana, si fa analisi citogenetica e molecolare, non devono essere messi in coltura, presentano mitosi spontanee, il risultato entro 48 h

Entrambe le tecniche possono indurre all'aborto o ad anomalie fetali

- **FUNICOLOCENTESI**, prelievo di sangue fetale per malattie ematologiche
- **FETOSCOPIA** (isolamento cell fetali dal sangue materno, bassa specificità, alta sensibilità)

Qualora ci sia incompatibilità Rh sempre profilassi immunoglobulinica

CARDIOMIOPATIE GENETICHE

Patologia ad impronta genetica che interessano primitivamente il muscolo cardiaco

CARDIOMIOPATIE IPERTROFICHE:

- caratterizzata da asimmetrica ipertrofia del setto interventricolare(segmento settale subaortico) con prevalentemente coinvolgimento del ventricolo sx .
- Raro nel ventricolo dx
- trasmissione autosomica dominante ad espressione variabile
- sono stati identificati 9 diversi geni che codificano per proteine del sarcomero e più di 110 mutazioni .
 - ✓ il gene identificato per primo è quello della **catena pesante della B miosina** localizzati sul crom 14q11.2.
 - ✓ Altri geni sono quello che codifica per la **troponina** cardiaca
 - ✓ **per A tropo miosina** e
 - ✓ per la **miosina cardiaca legante proteina C**(mutazione più frequente)
- ci sono condizioni di doppia eterozigosi cioè individui che presentano 2 tipi di mutazioni in 2 geni diversi → fenotipo più grave
- etiologia:
 - ✓ alteraz.crescita embrionale
 - ✓ amartoma
 - ✓ aumento catecolamine
 - ✓ malattie metabolismo
 - ✓ sensibilità del cardiomiocita agli ioni calcio,accumulo dicalcio → alteraz mitocondriali → ipetrofia cardiomiocita
- aspetto macroscopico:
 - ✓ aumento peso cuore
 - ✓ diminuzione cavità cardiaca
 - ✓ Aumento spessore delle pareti ventricolari e del setto
- Classificazione
 - I classe 10% SIV ANTERIORE
 - II classe 20% SIV ANT E POST
 - III classe 58% PARETE LIBERA DEL VS
 - IV classe 18%PARETE LATERALE,SIV POST E REGIONE APICALE

CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA OSTRUTTIVA

- IL Setto subaortico mostra come una placca di ispessimento fibroso dell'endocardio
- A livello microscopico c'è un sovvertimento della normale disposizione parallela delle fibre(miocardial disarray)
- Miociti sostituiti da tessuto fibroso
- Disfunzione diastolica ventricolo sx dovuto a 3 fattori:
 - ✓ Diminuita cavità
 - ✓ Aumento stroma connettivale e quindi rigidità pareti
 - ✓ Dismetabolismo per alterato rapporto fibrocell/capillari
- **Clinicamente** si distingue:
 - ✓ Ostruzione a riposo:
 - ✓ Ostruzione latente,provocata da stress fisico o farmacologico,con aumento contrattilità
vs,ostruzione→riduzione efflusso nell'aorta e nelle coronarie
→MORTE IMPROVVISA O SINCOPE
SE PROVOCATA DA SFORZO→
dispnea,ipotimiamastenia,angina
In ortostatismo→ PRESINCOPE
In qualsiasi momento→ CARDIOPALMO
A riposo→ortopnea,dispnea notturna ed edema periferico
- **EO:**
 - ITTO DELLA PUNTA PALPABILE
 - SOFFIO SISTOLICO EIETTIVOAL PUNTO DI ERB
 - SOFFIO OLOSISTOLICO IRRADIATO ALL'ASCELLA
 - -SDOPPIAMENTO PARADOSSO DEL II TONO
- **DIAGNOSI:**
ECG
 - ✓ Q In d3 a VI
 - ✓ Alta R in V1,V2,V3(ipertrofia settale)
 - ✓ Segni di ipertrofia ventricolare sx di IV grado
 - ✓ Onda T gigante invertita da ipertrofia apicale da v4 a V6
 - ✓ Blocco di branca dx

Inciso:

Ipertrofia all'Ecg esistono 4 gradi e si diagnosticano:

- ECG DINAMICO Holter
- Rx torace non indispensabile,spesso nn evidenza alteraz
- Eco cardiografica
Sia nella monodimensionale che nella bidimensionale
- Studio doppler del flusso mitralico
- Emodinamica:in caso di severo rigurgito mitralico per conoscere la P intracavitaria e pianificare la terapia

- Escludere arteriosclerosi coronariche
- RM nucleare
- **Prognosi:** ,può evolvere verso la dilatativa quindi variabile.

Inciso →Cause di morte improvvisa:

- ✓ *tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari*
- ✓ *bradi aritmie*
- ✓ *disfunzione diastolica*
- ✓ *ipotensione indotta da sforzo fisico*

Fattori prognostici:

- ✓ Età giovanile
 - ✓ Familiarità per mi
 - ✓ Forme ostruttive
 - ✓ ECg con tachiaritmie entro 24 h
 - ✓ Sincope e/o lipotimie
 - ✓ Scopenso cardiaco
 - ✓ Fibrillazione atriale
 - ✓ Insorgenza età pediatrica
 - ✓ Gene mutato (mutazione 453,403 prognosi infausta)
- **Terapia:** B bloccanti ,Ca antagonisti,farmaci per attenuare la disfunzione diastolica,trapianto

CARDIOMIOPATIA DILATATIVA

E' caratterizzata da una ridotta funzione sistolica del ventricolo sx o di entrambi associata a dilatazione delle camere

Macroscopicamente:

cuore ingrossato,aspetto globoso a livello degli anelli valvolari c'è dilatazione ,peso superiore del 50-100% il normale,c'è rallentamento del flusso sanguigno con formazione di trombi che causano ostruzione a valle della loro sede

Microscopicamente

- Ispessimento fibrotico endocardico normalmente focale e dopo fibrosi diffusa
Infiltrati linfomonocitari
Presenza di tessuto interstiziale ispessito per la presenza di fibrosi
Miociti con caratteristici nuclei ipertrofici
- Fisiopatologia:
corrisponde ad un insufficienza cardiaca

diminuzione contrattilità miocardio

dilatazione ventricoli

aumento stress di parete

aum volume telesi

diminui gittata sistolica

aumento volume tele sistolico

per la legge di starling

- meccanismi neurormonali:
aumento catecolamine
sono cardiotossiche qndi danno miociti, e SRA determina iperplasia, questo causa diminuzione contrattilità
- **clinica** : sintomi 'esordio legati ad una diminui della contrattilità del vs:
facile stancabilità
dispnea da sforzo
astenia generalizzata
- il 75-85% dei pz è in classe NYha III-IV
- **EO** :
congestione venosa
rattoli, edemi periferici (zona sacrale el pz a letto)
itmo apicale ampio
toni cardiaci parafonici
frequenti soffi da insufficienza mitralica e tricuspidalica

- **DIAGNOSI:**

ECG:

- Scarsa progressione onda R nelle precordiali
- QS nelle precordiali
- Alteraz diffusa della ripolarizzazione
- BBS
- Tachiaritmia

ECOCARDIOGRAMMA: è l'esame più utile, consente di valutare

- Dimensioni cavità
- Frazione d'eiezione
- Insuff valvolare
- P ventricolari
- Funzione diastolica

ECOCARDIOGRAFIA:

- FRAZIONE di eiezione vs < 40%
- Dimensione vs > 2,7 cm/m²

RX TORACE

- Rapporto cardiotoracico > 0'55, più alto è più è negativa la prognosi

STUDIO EMODINAMICO: pz cn sospetto di coronaropatia o ai candidati per trapianto di cuore

VENTRICOLOGRAFIA

SCINTIGRAFIA

ENDOMIOCARDIOBIOPSIA

• **TERAPIA:**

in base ai vari stadi:

- I stadio . ACE INIBITORI+→FOSINOPRIL
- Il stadio: DIURETICI + B BLOCCANTI + DIGOSSINA
- Iii,IV,V stadio si da anche lo spirinolattone

• **Fattori prognostici sfavorevoli :**

- classe NHYA IV
- BBs
- Durata prolungata sintomi
- Presenza terzo tono cardiaco
- Fibrillazione atriale
- Ectopia ventricolare
- Aum P ventricolare ,P atrio dx
- Aum resist periferica
- Rid consumo O2
- Insuff mitralica
- Anomalie cinetica

• **Mortalità 64% a un anno dalla diagnosi**

• **Aspetti genetici:** ora c'è un 50% di casi familiari

- Più di 10 i geni candidati
- Sono proteine del sarcomero,trans membrana,del citoscheletro,nucleari.
- Esiste una eterogeneità genetica

CARDIOMIOPATIE ARITMOGENE

- ✓ ELEVATA FREQUENZA DI ARITMIE ventricolari che possono portare anche a morte improvvisa del pz.Di solito nn si associano ad alterazioni strutturali del miocardio
- ✓ La maggior parte di tali aritmie si manifestano in corso di patologia ischemia,ma possono essere anche ereditarie spt nei giovani
- ✓ Con l'aumentare dell'età il rischio di morte per patologie genetiche aumenta

ARRESTO CARDIACO

Si verifica in soggetti che presentano una patologia cardiaca,si è cercato di troovare parametri invasivi e non elettrocardiografici ma si sono dimostrati inaccurati.

Due grossi studi di popolazione han dimostrato che :

- il rischio di MCI aumenta di 2,69 volte solo se c'è storia di familiarità

CARDIOMIOPATIE SECONDARIE

Si possono verificare in corso di :

- cardiomiopatia ipertrofica
- displasia aritmogena Vdx

SINDROME DI BRUGADA:

- fibrillazione ventricolare idiopatica caratterizzata dalla presenza di blocco di branca sx ed elevazione del tratto St nelle precordiali di dx
- patologia ereditaria a trasmissione autosomica dominante
- assenza di cardiomiopatia strutturale → cuore sano
- rischio di Mi in giovani M tra 30-40 anni ,nel sonno o a riposo.
- Può nn essere evidente al tracciato per questo si fanno test di provocazione: con flecainide 2mg/pro kg ev ,dopo 10 min avremo segni tipici della sindrome sempre nelle precordiali dx
- Correlata a mutazione del SCN5A che codifica per il canale del Na
- Sono mutazioni missenso(per la mutazione di una singola base il codone di un aa viene convertito nel codone di un altro aa,possono essere causative → malattia o polimorfiche → non da malattia).A volte sono anche non senso

S.DI LEV-LENEGRE'

- Malattia degenerativa del sistema di conduzione cardiaco associata ad alto rischio di MI
- Il difetto di conduzione per manifestarsi potrebbe richiedere la presenza di mutazioni del canale più alterazioni strutturali che si verificano nell'invecchiamento .questo spiega che:Le manifestazioni più gravi sono in età avanzata perché pare che ci debba essere anche una alterazione strutturale dovuta all'invecchiamento oltre alla mutazione del canale
- L'eterogeneità allelica può determinare un fenotipo diverso o sovrapposto(misto) SNC5A mutato può determinare sia la S.di Brugada che il difetto di conduzione

SINDROME DEL QT, può essere:

1. LUNGO
2. CORTO

QT LUNGO : caratterizzata da alterazione elettrica che riguarda il processo di ripolarizzazione (più lungo della norma)

- Trasmessa con meccanismo autosomico dominante
- Mutazione di 5 diversi geni che codificano per proteine del trasporto degli ioni Na e K
- La forma con alterazione del trasporto del Na è la LQT3
- Più è lungo il QT più è precoce la morte del paziente

- Una caratteristica da considerare è la presenza di una gobbetta sulla branca ascendente dell'onda T(onda matched)
- Questi pazienti per la lunghezza del QT possono andare incontro a torsione di punta(inversione dei complessi) con possibile MI per innesco di tachicardia ventricolare ,fino alla fibrillazione ventricolare e morte. E' molto pericoloso,tanto che si impiante il defibrillatore preventivo

Alterazione canale del K

- S. DEL QT LUNGO(QT1-2-5-6-7) da perdita di funzione
- S. DI LEU-LENEGRE
- S. DEL QT CORTO da guadagno di funzione

S. DEL QT LUNGO(QT1-2-5-6-7)

I Geni coinvolti sono presenti su crom differenti

KCNQ1 e KCNE1 sono 2 geni responsabili della sindrome di Jervelle-lange.Nielsen

(una variante di LQT)

S.DI ROMANO-WARD

- Si trasmette con modalità A.Dominante
- Ha penetranza incompleta(non tutti i soggetti che possiedono il gene mutato manifestano la malattia)
- Sospetto diagnostico:
 - ✓ perdita di coscienza o aresto cardiaco
 - ✓ e/o familiarità di MI
- ECG(gold standard)
 - ✓ Nel 60-70% QT allungato
 - ✓ 12% circa QT normale a riposo
 - ✓ Nel restante 20% QT normale o appena aumentato
- Terapia:
 - ✓ B bloccanti

Il gene coinvolto influenza la prognosi:

- ✓ LQT3→farmaci Na bloccanti
- ✓ LQT2→ dosi suppletive di K per attivare il canale

Nei casi refrattari → impianto defibrillatore

Farmaci sconsigliati:

- ✓ Antibiotici, antimicotici, antidepressivi, neurolettici, gastrocinetici, antiemetici
- ✓ Anestetici, attenzione ai volatili
- ✓ Evitare adrenalina in odontoiatria
- Non possono praticare sport agonisti come solo se seguiti attività fisica moderata e regime controllato

S. DI JERVELL-LANGE-NIELSEN

Trasmessa autosomica recessiva da entrambi i genitori portatori

Sordità neurosensoriale associata

SINDROME DEL QT CORTO

Associata a :

- fibrillazione atriale
- sincope
- MI
- Nel corso di stimolazione elettrica programmata i periodi refrattari atriale e ventricolare sono accorciati con il rischio di indurre una tachiaritmia ventricolare.
- La morte improvvisa (MI) può verificarsi in qualsiasi età anche neonatale (morte in culla)
- QT > 300-329 ms
- Onde T alte e appuntite
- Autosomica dominante

SQT S1: KCNH2 O HERG

SQT S2: KCNQ1

SQT S3: KCNF

- Mutazioni che causano guadagno di funzione
- Accorciamento del periodo refrattario effettivo più aumento della dispersione della ripolarizzazione favoriscono il rientro dello stimolo e l'insorgenza di tachiaritmie fatali
- **Terapia:**
non ancora nota la migliore
- ✓ nei pz sintomatici → impianto defibrillatore
- ✓ nei bambini/adolescenti in aggiunta → Quinidina è in grado di allungare il QT e quindi di normalizzare i periodi refrattari effettivi di atrio e ventricolo in pz con SQT1

Alterazione canale del Ca

- S. DI TIMOTHY
- Predisposizione all'ipertermia maligna

- Mutazione gene calsequestrina cardiaca
- Tachicardia ventricolare polimorfica catecolaminergica(può sfociare in fibrillazione ventricolare)

S. DI TIMOTHY

- Elevata mortalita'
- Associata ad alterazione di altri organi e sistemi
- Anomalie fenotipiche
 - ✓ Aumento QT
 - ✓ Aritmie fatali
 - ✓ Sindattilia muco cutanea mani e piedi
 - ✓ Cardiopatia congenita
 - ✓ Autismo-ritardo linguaggio
 - ✓ Alterazione risp immunitaria
 - ✓ Alteraz metabolismo glucidico
 - ✓ Calvi e facies lunaris
 - ✓ Volto schiacciato in avanti
 - ✓ Onde T alternanti
 - ✓ Possibile tachicardia ventricolare polimorfa
- trasmissione autosomica dominante o recessiva
- i genitori possono essere portatori di mosaicismo(difetto genetico solo in alcune cellule senza manifestare malattia o con alcuni segni)
- difetti sul gene CAV1-2 nel crom 12 che altera le correnti al Ca
- terapia:
- B bloccanti ,in studio farmaci che bloccano l'ingresso di Ca
Di scelta: impianto di defibrillazione
Import è la correzione di anomalie associate

CFVT

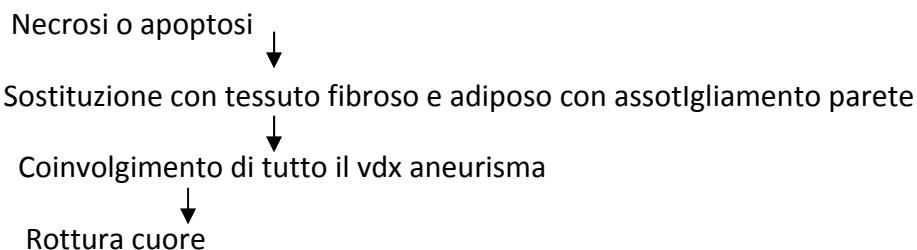
- Alterazione della regolazione del flusso di Ca all'interno delle camere cardiache
- Aumenta la vulnerabilità del cuore alle aritmie,spt quando aumentano le catecolamine,in tal caso durante sforzo o stress si possono avere:
 - Aritmie
 - perdita di coscienza
 - MI
- Nota anche come "tachicardia ventricolare bidirezionale"
- 2 geni responsabili di tale aritmie
 - ✓ RYR2: sul cromosoma 1 codifica per la rianodina→predisposizione all'ipertermia maligna→autosomica dominante
 - ✓ CASQ2:sul cromosoma 2 codifica per la calsequestrina→autosomica recessiva

- Diagnosi:
- Test da sforzo ed Holter, nei pz che hanno presentato uno svenimento .spt in condizioni di stress fisico o emotivo o con storia familiare di MI in età giovanile
- I pz presentano aritmie di vario grado, la sintomatologia è direttamente proporzionale all'età
- Terapia: B bloccanti in tutti i pz con aritmie ventricolari o con familiarità con CPVT con eventi sincopali
- Non possono fare attività sportiva a livello agonistico, anche l'attività ludico ricreativa deve essere limitata

CARDIOMIOPATIE GENETICHE

Displasia aritmogena del vdx

- Causa: degenerazione miocardica vdx



- 6 geni sono responsabili, uno di questi è lo stesso della CPVT
- Diagnosi:
 - il primo segno può essere:
astenia + battito irregolare
- maggiore causa di morte, in Italia maggiore incidenza al nord, in genere giovani <25 aa e atleti competitivi
- diagnosi: difficile, spesso tardiva
 - anamnesi
 - clinica
 - ECG (T invertita)
 - ECO (parete vdx sottile, aspetto aneurismatico)
 - RMN se eco non è dirimente

esiste una variante A. recessiva, dovuta al gene 17q21 che codifica per la PLACO, è denominata NAXOS (più frequente sull'isola greca). Si associa a capelli lanosi, cheratosi palmo mani e pianta piedi

RUOLO GENETICA:

- IDENTIFICAZIONE DIFETTI GENETICI IN SOGGETTI CLINICAMENTE AFFETTI PER LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO E PER UNA TERAPIA GENE-SPECIFICA
- IDENTIFICAZIONE SOGGETTI PORTATORI SILENTI DI DIFETTI GENETICI POTENZIALMENTE A RISCHIO I SVILUPPARE ARITMIE
- DIAGNOSI PRENATALE

Distrofie muscolari

Malattie geneticamente determinate ed a decorso cronico-progressivo, riconducibili dipendenti da un processo degenerativo primario che interessa il muscolo scheletrico.

Classificazione delle distrofie muscolari basata sulle modalità di trasmissione:

A trasmissione X-linked

- DM di Duchenne
- DM di Becker
- DM di Emery-Dreifuss

A trasmissione autosomica dominante

- DM dei cingoli autosomiche dominanti
- DM facio-scapolo-omerale
- DM scapolo-peroneale
- DM distale
- DM oculo-faringea

A trasmissione autosomica recessiva

- DM dei cingoli autosomiche recessive
- DM congenite

DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

Etio-patogenesi

È dovuta all'assenza di **distrofina**, proteina codificata da un gene localizzato nel locus p21 del cromosoma X. Si trasmette come carattere recessivo legato all'X. Pertanto si manifesta solo nei maschi, mentre le femmine sono portatrici sane. I figli maschi di una portatrice hanno un rischio del 50% di nascere malati, mentre le figlie femmine hanno un rischio del 50% di essere portatrici. La donna portatrice può presentare segni laboratoristici o perfino clinici di malattia se la lyonizzazione (soppressione di uno dei 2 cromosomi X durante l'embriogenesi) avviene in modo sfavorevole, con prevalente soppressione del cromosoma x sano rispetto a quello malato.

Disrofina: proteina localizzata, nel muscolo normale, tangenzialmente alla superficie interna del sarcolemma. Il dominio N-terminale si lega all'actina mentre il dominio C-terminale, ricco in cisteine, si lega al beta-distroglicano, proteina transmembrana che, tramite l'alfa-distroglicano, interagisce con la laminina, componente della matrice extracellulare. Al complesso dei distroglicani (beta ed alfa) si associa il complesso dei sarcoglicani (4 glicoproteine transmembrana:

alfa, beta, gamma e delta-sarcoglicano). Quindi, la funzione della distrofina, sarebbe quella di stabilire continuità tra citoscheletro e matrice extracellulare.

Tale complesso distrofina-glicoproteine conferisce supporto strutturale e resistenza al sarcolemma. La mutazione di ciascun membro di questo complesso può dar luogo ad una distrofia muscolare differente.

La distrofina manca perché il gene che la codifica è interessato da mutazioni (DELEZIONI nella maggior parte dei casi, ma anche mutazioni puntiformi -20 % dei casi- e duplicazioni -10 % dei casi) in virtù delle quali vengono introdotti codoni di stop responsabili dell'arresto dello schema di lettura.

Mancanza di distrofina → lesioni del sarcolemma (delta lesions) → ingresso di Ca²⁺ → Attivazione di proteasi endogene → necrosi della fibra muscolare.

N.B. Per un certo tempo, coesistenza di processi degenerativi e rigenerativi. Poi, prevalenza di processi degenerativi con progressiva sostituzione del tessuto muscolare da parte di tessuto fibro-adiposo.

Clinica

Segno suggestivo: inizio ritardato della deambulazione → 18 mesi (i bambini sani iniziano a deambulare verso i 12-13 mesi)

Esordio: 2-5 anni.

Manifestazioni:

- Andatura basculante (anserina), per interessamento dei muscoli glutei e retrazione del tendine di Achille che impone ai piedi una flessione plantare.
- Difficoltà nel salire le scale e, soprattutto, nel rialzarsi da terra che diventa possibile solo con una manovra di arrampicamento, manovra di Gowers per ipo/astenia dei muscoli assiali.
- Scoliosi ed iperlordosi lombare, per ipo/astenia dei muscoli assiali.
- Ipertrofia dei polpacci, per sostituzione del tessuto muscolare con tessuto fibro-adiposo.
- Ipostenia dei muscoli prossimali degli arti inferiori e successivamente di quelli degli arti superiori.

L'interessamento muscolare è progressivo con il pz. che perde la capacità di deambulare verso i 9-12 anni. Intorno ai 20 anni tutta la muscolatura scheletrica risulta coinvolta.

La velocità con cui la patologia evolve è condizionata dalla temperatura ambientale: più alta è la temperatura, più è rapida l'evoluzione della patologia.

Nella metà dei casi è presente una pseudo-insufficienza mentale.

A carico dell'apparato respiratorio si riscontra un precoce arresto dell'accrescimento fisiologico della capacità vitale, CV (quantità d'aria emessa con un'espirazione massimale dopo un'inspirazione forzata). Infatti, mentre nel soggetto sano, la CV aumenta progressivamente durante l'adolescenza raggiungendo un plateau in età adulta, nel pz con DM di Duchenne la CV cessa di crescere anticipatamente attestandosi su valori più bassi. Inoltre, una volta raggiunto il plateau, decresce di circa 200 ml/anno. Ciò è dovuto alla mancata deambulazione e alla compromissione della muscolatura respiratoria.

L'età in cui si arresta la crescita della CV costituisce un indice prognostico: più bassa e quest'età più sfavorevole sarà la prognosi. Infatti la principale causa di morte nel pz con DM di Duchenne è l'insufficienza respiratoria.

Il muscolo cardiaco viene compromesso nella maggior parte dei pz. affetti da DM di Duchenne.

L'interessamento miocardico consiste in una **cardiomiopatia distrofinopatica**.

Tale condizione, inizialmente asintomatica, viene diagnosticata solo mediante ECG ed ECOcardiogramma, intorno ai 6 anni di vita. Diventa conclamata generalmente all'età di 18 anni.

Nella **cardiomiopatia distrofinopatica**, i cardiomiociti conoscono apoptosi e sono progressivamente sostituiti da tessuto fibroso. L'apoptosi dei cardiomiociti può causare un dolore precordiale costrittivo simulante un IMA. La fibrosi miocardica produce all'ECG onde Q che differiscono da quelle di necrosi, perché seguite da onde R non alte, ma basse. Attraverso l'ECG è possibile calcolare anche l'*indice cardiomiopatico*. $\frac{\sqrt{PQ} \cdot QT}{\sqrt{R-R} \cdot PQ}$ Il valore normale è compreso tra 2,6 e 4,2. Nei pazienti con cardiomiopatia distrofinopatica aumenta di molto.

In una fase intermedia, che compare tra 10 e 13 anni, la condizione morbosa può comportare un'ipertrofia miocardica localizzata, oppure aritmie (riconoscibili mediante ECG holter delle 24 ore).

La fibrosi miocardica, inizialmente parcellare, diventa diffusa, fino a coinvolgere tutto il miocardio, provocandone dilatazione (stadio finale). L'aspetto ECGgrafico della fibrosi diffusa consiste in onde Q, seguite da onde R basse in D1 e nelle precordiali di sinistra.

L'entità e l'evoluzione della fibrosi vengono evidenziate dall'ecocardiografia.

La **cardiomiopatia distrofinopatica**, quindi, in fase avanzata assume carattere dilatativo, determinando scompenso cardiaco congestivo, ben presto refrattario alla terapia. Sul piano clinico si riscontrano: pressione arteriosa, normale o aumentata; distensione delle vene giugulari; epatomegalia congestizia; edema polmonare; edemi degli arti inferiori.

All'ECO si osservano dilatazioni delle camere ventricolari, discinesie ed ipocinesie, FE < 45%.

Iter diagnostico

1. Quadro clinico ed anamnestico suggestivo.
2. Dosaggio all'età di 1 o 2 anni delle transaminasi → aumento di 6-7 volte (considerando che alcune isoforme sono presenti anche nel muscolo, e non solo nel fegato).
3. Dosaggio degli enzimi muscolari ed in particolare, della creatinichinasi (CK) → la CK raggiunge valori elevati, oltre 100 volte la norma, con predominanza della componente muscolare scheletrica MM. L'acme si raggiunge intorno ai 3 anni di vita, dopodiché si osserva un progressivo decremento per deplezione delle fibrocellule muscolari. Anche altri enzimi contenuti nei muscoli LDH, FA e PK risultano aumentati.
4. Elettromiografia → riduzione ampiezza e durata dei PDA.
5. Biopsia muscolare → fibre muscolari di calibro variabile; fibre in degenerazione; fenomeni di necrosi con invasione macrofagica; sostituzione progressiva del tessuto muscolare con tessuto fibro-adiposo.
 - Immunoistochimica/ immunoblot → completa assenza della distrofina

Utili sono, inoltre, spirometria, ECG ed ecocardiogramma, radiografia della colonna vertebrale.

La diagnosi prenatale può essere eseguita mediante amniocentesi o villocentesi, con analisi, secondo Southern Blot e/o PCR del DNA del feto maschio.

L'identificazione della donna portatrice sana nelle famiglie in cui vi sia un maschio affetto, si basa sulla determinazione della CK sierica.

Terapia

Steroidi a lungo termine.

Assistenza ventilatoria.

Fisioterapia.

Trattamento farmacologico della patologia cardiaca.

DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER

È dovuta ad una mutazione (generalmente una delezione, meno spesso una mutazione puntiforme) del gene codificante per la distrofina e localizzato in Xp21. Tale mutazione, a differenza di quella responsabile della DM di Duchenne, comporta la sintesi di una distrofina anomala (ipofunzionante). La trasmissione è recessiva legata all'X.

Clinica

Il quadro clinico è sovrapponibile a quello della DM di Duchenne, ma:

- Esordio dopo i 5 anni;
- Lenta progressione, tanto che la capacità di deambulare autonomamente non sempre viene perduta e mai prima dell'età adulta;
- Compromissione cardiaca meno frequente (talora una cardiomiopatia dilatativa può costituire l'unico segno della malattia);
- Intelligenza non compromessa;
- Durata della vita solo di poco abbreviata.

Diagnosi

La diagnosi differenziale, con la DM di Duchenne, è confermata dalla biopsia muscolare che, mediante immunoblotting, rivela una distrofina presente, ma qualitativamente anomala.

DISTROFIA MUSCOLARE DI EMERY-DREIFUSS

È dovuta a mutazioni del gene localizzato in Xq28 codificante per l'emerina, proteina deputata a mantenere la forma e l'integrità del nucleo delle fibrocellule muscolari. Si tratta pertanto di un'"emerinopatia". Trasmissione recessiva legata all'X.

Età d'esordio: 5-10 anni.

L'interessamento muscolare, con ipotrofia ed ipostenia, è prevalente a livello omero-peroneale. Si osservano contratture muscolari con limitazione in flessione del gomito e del rachide cervicale (rigidità nucale). Assente l'ipertrofia dei polpacci.

Il coinvolgimento cardiaco è costante, manifestandosi con aritmie ed in particolare con disturbi della conduzione atrio-ventricolare.

Il livelli della CK sono lievemente aumentati.

La biopsia muscolare rivela un quadro distrofico con polidimensionalità delle fibre.

Importanti sono ECG, ECG secondo Holter, ecocardiogramma.

La terapia prevede:

- Correzione delle contratture muscolari
- Impianto di pace-maker

DISTROFIA FACIO-SCAPOLO-OMERALE o MALATTIA di LANDOUZY- DÉJÉRINE

È una delle forme più frequenti di distrofia muscolare.

Ha trasmissione autosomica dominante.

Si riconoscono due forme:

- **Forma classica**
È causata nel 90% dei casi dalla delezione di un frammento di DNA nella regione subtelomerica del cromosoma 4, in sede q35.
Esordisce tra i 7 e i 15 anni, con debolezza dei muscoli orbicolari dell'occhio e della bocca che rende impossibile chiudere gli occhi con forza, fischiare e gonfiare le gote.
Successivamente, con una lenta progressione, vengono interessati i muscoli periscapolari ("scapola alata"), i pettorali, i bicipiti ed i tricipiti brachiali e peroneali; scarsamente coinvolti, invece, sono i muscoli deltoidi e quelli dell'avambraccio.
Tale distribuzione dell'ipostenia tende a restare immodificata anche per molti anni e, solo nelle fasi più tardive, vi può essere compromissione dei muscoli prossimali degli arti inferiori e del cingolo pelvico.
- **Forma infantile**
L'esordio è precoce, intorno ai 2 anni e la distribuzione dell'ipostenia ricalca quella dell'adulto, ma con un maggior grado di severità. Generalmente la compromissione dei muscoli facciali è tale da dar luogo a completa amimia. La perdita della deambulazione per interessamento dei muscoli degli arti si verifica intorno ai 10 anni. Caratteristica è la marcata lordosi lombo-sacrale di tipo compensativo (scompare, infatti, appena il bambino si siede).
In alcuni casi possono associarsi ipoacusia neurosensoriale e teleangectasie retiniche configurando il quadro della sindrome di Coat

Iter diagnostico

- Anamnesi genetica → positiva
- Enzimi muscolari (sopr.CK) → lievemente elevati
(presentano variazioni nel corso della malattia in relazione all'attività della stessa)
- EMG → riduzione dell'ampiezza e della durata dei PDA con incremento degli aspetti polibasici.
- Biopsia muscolare → polidimensionalità delle fibre muscolari, lieve fibrosi, infiltrati mononucleati.

DISTROFIE MUSCOLARI DEI CINGOLI (LGMD o LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHIES)

Si riconoscono forme autosomiche dominanti e forme autosomiche recessive.

Forme autosomiche dominanti

Ne sono state descritte 7, di cui solo 3 sono state caratterizzate.

Sono le forme più benigne e più rare (meno del 10% di tutte le LGMD):

1. **LGMD 1A** (1= dominante; A=gene coinvolto)
Dovuta a mutazione del gene codificante per la miotilina.
2. **LGMD 1B**
Dovuta a mutazione del gene codificante per la lamina A/C (proteina deputata a mantenere la forma e l'integrità del nucleo delle fibrocellule muscolari); si tratta pertanto di una "laminopatia".
Età d'esordio: 9-65 anni.

La presentazione fenotipica è variabile, potendosi riscontrare:

- Distrofia dei cingoli isolata
- Cardiomiopatia isolata
- Distrofia di cingoli + cardiomiopatia
- IperCKemia asintomatica

L'interessamento muscolare, con ipotrofia ed ipostenia, è prevalente a livello omero-peroneale. Si osservano contratture muscolari con limitazione in flessione del gomito e del rachide cervicale (rigidità nucale) → impegno muscolare sovrapponibile a quello della DM di Emery-Dreifuss.

Il coinvolgimento cardiaco può determinare cardiomiopatia dilatativa, frequenti aritmie per incoordinazione atrio-ventricolare, morte improvvisa in età giovanile (importante impianto precoce di pace-maker o defibrillatore).

3. LGMD 1C
Dovuto a mutazione del gene codificante per la caveolina.
4. LGMD 1D
5. LGMD 1E
6. LGMD 1F
7. LGMD 1G

Forme autosomiche recessive

1. LGMD 2A (2=recessiva, A=gene coinvolto)
Dovuta a mutazioni (piccole delezioni e sostituzioni di singole basi) del gene codificante per la calpaina (enzima correlato al complesso delle proteine del sarcolemma); si tratta pertanto di una "calpainopatia".
È la forma più frequente di LGMD. Si riscontra soprattutto nel sud Italia e nella Laguna veneta.
Età d'esordio: 14-56 anni.
Si riscontra progressiva compromissione dei 2 cingoli, con evidente scollamento delle scapole.
L'evoluzione più grave è nei maschi.
I valori della CK oscillano tra normali e molto alti, soprattutto nello stadio preclinico.
Il coinvolgimento cardiaco è assente nel 67,5% dei casi.
Il coinvolgimento respiratorio è graduale, con deterioramento della CV nel 30% dei casi.
2. LGMD 2B
Dovuta a mutazioni (piccole delezioni o sostituzioni di singole basi) del gene della disferlina; si tratta pertanto di una "disferlinopatia".
Età d'esordio: 18-48 anni.
Insorge bruscamente nei pazienti che spesso hanno fatto intensi sport agonistici.
Il coinvolgimento dei cingoli, con manifestazioni come lo scollamento delle scapole, risulta meno significativo. Più evidente è l'interessamento dei muscoli distali, con atrofia della loggia posteriore delle gambe.
La CK presenta livelli molto elevati. L'evoluzione è identica in entrambi i sessi.
Il coinvolgimento respiratorio è assente.
Il coinvolgimento cardiaco, con aritmie, è presente nel 20% dei pazienti.
3. LGMD 2C, 2D, 2E, 2F
Sono "sarcoglicanopatie" perché rispettivamente dovute a mutazioni dei sarcoglicani beta, alfa, gamma e delta.
Le forme 2C e 2D si riscontrano nel nord-est, con la 2C rara e la 2D frequente. Nel sud Italia, invece, prevale la 2C, per la quale sono state osservate due mutazioni tipiche.
Età d'esordio: 4-48 anni.
Evoluzioni identiche in entrambi i sessi.

I livelli di CK variano da elevati a molto elevati negli stadi iniziali.

Per quanto riguarda il coinvolgimento cardiaco, nelle forme 2C e 2F è frequente l'evoluzione verso la cardiomiopatia dilatativa e lo scompenso cardiaco. Nella forma 2E si riscontra, invece una cardiomiopatia aritmogena.

L'interessamento respiratorio è presente in tutte e 4 le forme con gravità variabile.

4. **LGMD 2G**

È dovuta a mutazione del gene codificante per la telethonina.

Si riscontrano interessamento muscolare prossimale e distale, cardiomiopatia.

5. **LGMD 2H**

Dovuta a mutazioni del gene codificante per TRIM32.

Età d'esordio: 15-73 anni.

I $\frac{3}{4}$ delle persone colpite sono maschi. Scoperta presso comunità chiuse (anabattisti, mormoni) americane ma di origine europea, dedite a matrimoni tra consanguinei.

All'interessamento dei muscoli dei cingoli, si associano:

- Ipertrofia dei gastrocnemi nei bambini
- Atrofia dei muscoli del volto negli adulti.

I livelli di CK sono normali o poco aumentati.

Il coinvolgimento cardiaco comporta blocco di branca destra, più frequente nei pz. in età avanzata.

L'interessamento respiratorio consiste in un deficit respiratorio restrittivo.

6. **LGMD 2I**

Dovuto a mutazioni del gene codificante per la fukutin-related protein. Sono state identificate due mutazioni: R54W (evoluzione più rapida e più grave) e L276I.

Rapporto maschi:femmine= 11:4

I valori di CK variano da elevati a molto elevati.

Il coinvolgimento cardiaco è assente.

Il coinvolgimento respiratorio comporta un graduale deterioramento della CV nel 70% dei pazienti che spesso necessitano di ventilazione meccanica assistita. La morte sopraggiunge per insufficienza respiratorio.

7. **LGMD 2J**

Dovuta a mutazioni del gene codificante per la titina.

Atrofia muscolare spinale

- **denominata anche malattia di Werdnig-Hoffmann, si intende un insieme di manifestazioni che riguardano una lenta e mortale degenerazione muscolare, rientra fra le distrofie muscolari**

Tipologia

A seconda dell'età di inizio dei primi sintomi nell'individuo si distinguono quattro forme:

- I, con esordio acuto-infantile
- II, con esordio intermedio-infantile
- III, con esordio giovanile
- IV, con esordio adulto

Fra tutte la più grave è la I.

Sintomatologia

Fra i sintomi e i segni clinici ritroviamo ipostenia, atrofia, debolezza muscolare^[3] e paralisi.

Prognosi

Fra le patologie autosomiche recessive è la seconda più mortale al mondo dopo la fibrosi cistica,

Atrofia muscolare spinale e bulbare

chiamata anche malattia di Kennedy , si intende una malattia rara di carattere genetico.

Epidemiologia

Colpisce prevalentemente i maschi in età adulta, mentre nelle donne si mostra senza manifestazioni di rilievo,.

Sintomatologia

Fra i sintomi e i segni clinici si riscontrano ipostenia e atrofia (in particolare quella testicolare), disturbi legati al desiderio sessuale.

Atrofia muscolare progressiva

permette una sopravvivenza superiore ai dieci anni che invece viene considerato il limite della SLA.

Differenze con la SLA

In contrasto con la SLA, l'AMP si distingue per l'assenza di:

- Riflessi vivaci
- Spasticità
- Segno di Babinski
- Labilità emotiva

Le anemie

EMOGLOBINOPATIE

Le emoglobinopatie sono situazioni di emoglobine difettose dovute alla scarsa produzione di proteine da parte dei geni o alla totale inoperosità di questi ultimi. Esistono diversi tipi di emoglobine, che andremo ora a conoscere:

- Emoglobina A - E' il nome della normale emoglobina in persone sane
- Emoglobina S - Prodotta da geni che sono stati colpiti da una mutazione definiti "falciformi", è di fatto una mutazione della precedente emoglobina
- Emoglobina C - Altra forma di anomalia dell'emoglobina A, è piuttosto diffusa nelle popolazioni di discendenza Africana
- Emoglobina E - Questa varietà di emoglobina comune in popolazioni di discendenza Asiatica crea rari e leggeri problemi. Un'eccezione importante è il caso in cui si sia ereditato l'emoglobina in questione e la talassemia BETA
- Emoglobina F - Questa è l'emoglobina prodotta dal feto prima della nascita e proviene da un gene completamente diverso da quelli che la producono dopo la nascita. I geni dell'emoglobina F sono comunque in stretta relazione con quelli dell'emoglobina A poiché

dopo la nascita i geni F spariscono completamente, anche se può succedere che alcune persone continuino a produrre piccole quantità di emoglobina F per il loro fabbisogno organico.

Esistono 2 tipi di emoglobinopatie:

1. variazioni della sequenza amminoacidica della globina → ANEMIA FALCIFORME
2. squilibrio nella produzione delle globine → TALASSEMIE

ANEMIA FALCIFORME

EREDITATA COME CARATTERE AUTOSOMICO RECESSIVO, con sostituzione di un singolo amminoacido nella catena polipeptidica della globina B.

Dopo aver rilasciato l'O₂ nei vari tessuti, l'Hb con le sub unità B mutate diventa insolubile, pertanto le molecole formano strutture tubulari all'interno della cellula, queste strutture finiscono con lisare la membrana dei grossi che vengono rimossi dal circolo. Le cellule a falce inoltre occludono i vasi **causando dolore e danno tissutale**

SINTOMATOLOGIA:

debolezza, dolori addominale, IRN e cardiaca, polmonite, paralisi, fibrosi milza, deficit mentali

La forma più comune è lo stato omozigote per l'emoglobina S (originata dalla sostituzione dell'acido glutammico in valina nella posizione 6 della molecola emoglobinica). Più raramente l'anemia falciforme è dovuta a una doppia eterozigosi per l'emoglobina S e per la beta talassemia o per l'emoglobina C. La formazione di fibre intracellulari, originate dalla polimerizzazione dell'emoglobina S, provoca la deformazione a falce tipica del globulo rosso.

TALASSEMIE

Il fenotipo deriva da un'alterazione del rapporto reciproco tra globine alfa e beta. In genere Hb contiene 2 molecole di ogni tipo di globina. Le molecole che ne risultano alterate non legano l'ossigeno determinando danni gravi

Ci sono 2 tipi di talassemia:

1. **Talassemia alfa**, in cui la sintesi della globina alfa è ridotta o assente
2. **Talassemia beta**: che riguarda la sintesi della catena beta

Entrambe ereditate con carattere autosomico recessivo, ma danno effetti fenotipici in eterozigosi

Talassemia alfa: sono possibili 6 diversi genotipi ,5 dei quali hanno una sintomatologia che può essere anche letale

Le alfa talassemie sono un gruppo di disturbi ereditari della sintesi dell'emoglobina dovuti alla produzione difettosa (α^+) o assente (α^0) delle catene alfa della molecola dell'emoglobina. Ne consegue un eccesso di catene beta nell'adulto e di catene gamma nel neonato, che portano alla formazione di emoglobine patologiche:

- emoglobina H (beta 4)
- ed emoglobina di Bart (gamma 4),

Entrambe inefficienti nel trasporto dell'ossigeno. I tetrameri beta 4, precipitando, formano i caratteristici corpi inclusi, visibili all'esame dello striscio periferico, importanti per la diagnosi. Queste alterazioni determinano un'eritropoiesi inefficace, ma soprattutto una riduzione dell'emivita del globulo rosso accompagnata da una marcata emolisi splenica.

Talassemia beta: ci sono diverse forme che raramente includono la delezione del gene, in alcuni casi la mutazione abbassa l'efficienza di processamento del pre-mRNA della beta globina in messaggero maturo. Nel caso della talassemia β^0 una mutazione alla giunzione tra introne ed esone interferisce con il normale processo di splicing del messaggero, determinando la formazione di poche molecole di mRNA funzionali e quindi di poca globina beta. Ciò fa sì che le molecole di H abbiamo 3 o 4 globine alfa

Si distinguono forme β^0 , dove la sintesi è del tutto assente, e forme β^+ , in cui la sintesi è ridotta. Per la mancanza delle catene beta, le catene alfa non combinate precipitano e danneggiano la membrana del globulo rosso. Ne deriva la distruzione precoce dei precursori eritroidi nel midollo (eritropoiesi inefficace) e, in misura minore, nella milza (emolisi).

Terapia:

- agire sull'espressione genica con farmaci come:
 - **l'idrossiurea** che determina l'espressione di emoglobina fetale che riduce la quantità di emoglobina mutata nell'anemia falciforme
 - allo stesso modo anche il **sodio butirrato** che è meno tossico dell'idrossiurea utilizzato come anti-tumorale ancora in sperimentazione

Emofilia

- malattia ereditaria recessiva umana comportante una grave insufficienza nella coagulazione del sangue dovuta alla mancanza, totale o parziale, del "fattore VIII" (emofilia A), o del "fattore IX" (emofilia B o malattia di Christmas), proteine presenti nel plasma. Più rara è l'emofilia C, data dalla mancanza totale o parziale del "fattore XI".

Epidemiologia

L'emofilia colpisce quasi esclusivamente i maschi. Le poche donne affette sono frutto di un padre emofilico e una madre portatrice, oppure di mutazioni geniche.

Trasmissione

La trasmissione dell'emofilia è spiegabile ammettendo che il gene per il fattore VIII , IX ed XI si trovi sul cromosoma X. In questo caso, infatti, per i maschi non esistono alleli dominanti o recessivi, essendo essi emizigoti, ossia possedendo un solo gene per quei caratteri. Inoltre l'unico X dei maschi è di origine materna. Una donna portatrice sana (eterozigote) dell'emofilia, quindi, avrà una probabilità 1/2 di generare un maschio ammalato mentre, se il marito è sano, le figlie femmine saranno al massimo portatrici come la madre.

Nel trenta per cento dei casi circa, i cosiddetti "casi sporadici", si tratta invece di una mutazione genica cosiddetta "de novo", in quanto è una mutazione di nuova formazione che si è verificata in un gamete, in questo caso quello materno.

Manifestazioni

Le manifestazioni classificano l'emofilia A B e C in tre tipi, a seconda della mancanza più o meno marcata del fattore in esame:

- Moderata: sanguinamento articolare (emartro) o sanguinamento muscolare precoce, epistassi severa, gengivorragia persistente, ematuria persistente;
- Maggiore: sanguinamento articolare o muscolare avanzato, ematoma collo, lingua, faringe, trauma cranico senza deficit neurologici, trauma senza emorragie evidenti, dolore addominale severo, emorragia gastrointestinale;
- Gravissima: emorragia intracranica, trauma maggiore con emorragia, interventi chirurgici con emorragia, emorragia

Emosiderosi vedi genetica

L'**emosiderosi** o **emocromatosi secondaria** è una malattia dovuta a sovraccarico di ferro esogeno.

- "**Emosiderosi**" significa letteralmente "patologia dell'emosiderina". L'emosiderina è una forma di deposito stabile parenchimale del ferro. Nelle siderosi secondarie vi è infatti un interessamento non tanto dei parenchimi quanto del sistema reticolo-endoteliale, provocando un minor danno tissutale rispetto all'accumulo di ferro parenchimale.

Sovraccarico da trasfusione

L'emosiderosi è fondamentalmente presente in pazienti cronicamente trasfusi, come possono essere i soggetti anemici.

Un'unità di emazie contiene da 250 a 300mg di ferro, e pertanto 2 unità equivalgono alla dose assunta per via orale in 1-2 anni. I soggetti che ricevono più di 100 unità sviluppano una siderosi. Il metallo si accumula in tali pazienti poiché non esistono meccanismi per aumentarne l'escrezione. Si ha uno sviluppo di sovraccarico marziale particolarmente veloce, poiché l'eritropoiesi accelerata promuove a sua volta un eccessivo assorbimento di ferro con la dieta. Infatti, se si deve dare inizio a un supporto trasfusionale occorrerebbe un supporto con agenti chelanti il ferro, che impediscono il suo assorbimento a livello enterico.

Non dovrebbe essere somministrata vitamina C in quanto questa genera radicali liberi negli stati di sovraccarico marziale.

Rene policistico

Il rene policistico, è una condizione ereditaria caratterizzata dal progressivo sviluppo, all'interno del rene, di numerose cisti che, sostituendosi al tessuto funzionante, determinano nel giro di alcuni anni, una insufficienza renale¹

Le **cisti renali semplici**, che possono essere uniche o multiple, sono relativamente comuni e non hanno carattere evolutivo, pertanto vanno distinte dalla malattia policistica che ha invece un decorso inevitabilmente progressivo.

Ereditarietà

La malattia policistica del rene si trasmette ereditariamente come carattere autosomico dominante con una penetranza del 100%.

- La localizzazione del gene responsabile è il piu' delle volte sul cromosoma 16 (gene PKD1), tuttavia e' provato che la stessa malattia puo' essere legata ad alterazioni del cromosoma 4 (gene PKD2) e, ancor piu' raramente, ad altre alterazioni cromosomiche.
- La diagnosi prenatale attraverso i marker del DNA è pertanto possibile è tuttavia necessario sapere su quale cromosoma è necessario cercare analizzando preventivamente almeno 4 familiari affetti.

Nel 30% dei pazienti, alle cisti renali si associano anche cisti epatiche e/o alla milza e/o al pancreas. Le cisti epatiche possono essere sede di infezione e comprimere (nei casi gravi) i dotti biliari ostacolando il deflusso della bile.

Aspetti clinici

In un certo numero di casi il rene policistico è asintomatico.

- Nei rimanenti casi l'aumento progressivo delle dimensioni delle cisti porta a un'alterazione della funzionalità renale, che lentamente evolve verso gradi crescenti di insufficienza renale. Questa è più precoce nei casi di PKD1 rispetto ai casi di PKD2 conducendo all'insufficienza renale terminale, in media a 54 anni nel primo e 74 anni nel secondo caso^[3]. Spesso è presente ematuria (presenza microscopica o macroscopica di sangue nelle urine), dovuta a emorragia all'interno delle cisti, o dolore dovuto allo sviluppo di calcoli o infezioni renali. Un evento drammatico, ma molto raro, è la rottura di una cisti. Se questa avviene nelle vie urinarie si ha evidente ematuria, se invece la rottura avviene nel recesso retroperitoneale si ha dolore e febbre e spesso sintomi di peritonite. A volte reni policistici con grandi cisti possono dare sensazione di ingombro. Può comparire anche ipertensione, parallelamente all'aumento di dimensioni del rene.

Diagnosi [

- Ecografia
- Tac (nei casi dubbi)

Terapia

- Prevenzione delle infezioni e della formazione di calcoli (può in qualche modo ritardare l'evoluzione della malattia)
- Dialisi o Trapianto renale.
- Controllo dell'ipertensione arteriosa e della dislipemia oltre che degli altri sintomi di insufficienza renale

Rene policistico giovanile

È una variante molto più rara e si trasmette come carattere autosomico recessivo.

Sindrome di Alport

La **sindrome di Alport** è una condizione genetica caratterizzata dalla progressiva perdita di funzione renale e uditiva. La sindrome di Alport può inoltre interessare gli occhi. La presenza di sangue nelle urine (ematuria) è quasi sempre riscontrabile nella patologia.

Eziologia

La sindrome di Alport è causata da mutazioni dei geni *COL4A3*, *COL4A4* e *COL4A5*, codificanti catene di collagene. Mutazioni in tali geni impediscono la corretta produzione o l'assemblaggio della rete di collagene di tipo IV, che costituisce un importante componente strutturale delle

membrane basali di rene, orecchio interno e occhio. Le membrane basali appaiono assottigliate, a morfologia di foglietto che separa e sostiene le cellule di molti tessuti.

Le membrane basali del rene non sono in grado di filtrare i prodotti di scarto presenti nel sangue affinché l'urina sia prodotta normalmente, bensì è permesso il passaggio di sangue e proteine nelle urine.

L'alterazione del collagene di tipo IV nelle membrane basali glomerulari (del rene) provocano una graduale cicatrizzazione del tessuto renale, e portano infine il paziente ad insufficienza renale nella maggior parte dei casi.

Ereditarietà

- Nella maggior parte (80-85%) dei pazienti affetti da Sindrome di Alport, la patologia è trasmessa con un'ereditabilità legata all'X, dovuta a mutazioni nel gene *COL4A5*. Una condizione si considera legata all'X se il gene coinvolto nella malattia è localizzato sul cromosoma X.
 - **Nei soggetti di sesso maschile**, che possiedono un solo cromosoma X, una copia alterata del gene *COL4A5* è sufficiente per causare la Sindrome di Alport in forma severa, fino ad arrivare all'insufficienza renale.
 - **Nelle femmine**, che possiedono due cromosomi X, la mutazione di una copia di *COL4A5* solitamente provoca ematuria, ma nella maggior parte dei casi non arrivano mai all'insufficienza renale.
- La Sindrome di Alport può essere ereditata con configurazione autosomica recessiva se entrambe le copie dei geni *COL4A3* o *COL4A4*, collocati sul cromosoma 2 sono mutate.

Diagnosi clinica

Esistono 10 criteri per la diagnosi della Sindrome di Alport, almeno quattro dei quali devono essere riscontrati:

- Storia familiare di nefrite con inspiegata ematuria
- Ematuria persistente senza diagnosi di alcuna altra nefropatia ereditaria
- Sordità neurosensoriale bilaterale. La perdita di udito si sviluppa gradualmente, non è presente nella prima infanzia, ma spesso appare prima dei 30 anni.
- Una mutazione nel gene *COL4*
- Evidenza immunoistochimica di completa o parziale carenza dell'epitopo di Alport nelle membrane basali glomerulare e della pelle.
- Estese anomalie dell'ultrastruttura della membrana basale glomerulare, in particolare ispessimento, assottigliamento e slaminamento.
- Lesioni oculari, come lenticono anteriore, cataratta subcapsulare posteriore, distrofia polimorfa posteriore e chiazze retiniche.
- Progressione graduale all'insufficienza renale terminale nel caso indice di almeno due membri della famiglia.
- Macrotrombocitopenia o inclusioni granulocitiche.
- Diffusa leiomiomatosi dell'esofago o dei genitali femminili, o entrambi.

Sindrome nefrosica

La **sindrome nefrosica** è un insieme di sintomi e segni clinici causati da una alterazione dei glomeruli renali che comporta una perdita di proteine con le urine di oltre i 3,5 grammi al giorno. La sindrome è caratterizzata dalla triade:

1. perdita di proteine
2. , edemi
3. ipercolesterolemia.

Sintomatologia

- proteinuria
- ipoalbuminemia
- edema,
- iperlipidemia.
- anoressia, debolezza, lipiduria (perdita di lipidi con le urine),
- ipercoagulabilità
- anemia ipocromica microcitica.
- Si riscontra un'aumentata suscettibilità alle infezioni per deplezione IgG dovuta alle perdite urinarie di immunoglobuline e ipocalcemia (conseguente all'ipoalbuminemia) a cui può conseguire iperparatiroidismo e/o alterato metabolismo della vitamina D.

Eziologia e patogenesi

La sindrome nefrosica può essere

1. **Primitiva**, cioè conseguente ad un danno primitivamente renale: glomerulopatia a lesioni minime, la glomerulosclerosi segmentaria e focale, la glomerulonefrite membranosa e la glomerulonefrite membranosa proliferativa.
2. **Secondaria**, cioè conseguente ad una malattia che non colpisce esclusivamente i reni. compare come complicanza di diverse malattie come la nefropatia diabetica, segue il lupus eritematoso sistemico ed il mieloma multiplo con le altre cause di amiloidosi.

Terapie

- diuretici dell'ansa (come la furosemide)
- , eparina o Aspirina (per proteggere dalla ipercoagulabilità del sangue)
- antagonisti della sintesi del colesterolo (per ridurre l'ipercolesterolemia).
- gli ACE inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina) possono significativamente ridurre la proteinuria sia nella sindrome nefrosica primitiva che secondaria¹
- La terapia causale varia in relazione alla causa della sindrome nefrosica. Nella maggior parte delle sindromi nefrosiche primitive si usa una combinazione di steroidi e immunosoppressori,
- . Nei casi in cui la sindrome nefrosica sia secondaria ad altre malattie la terapia coincide spesso con quella della malattia che l'ha causata. Prognosi [modifica]

La prognosi

varia a seconda della causa della sindrome, solitamente è molto buona nei bambini (quando si tratta di glomerulopatia a lesioni minime). Nei casi di altre sindromi nefrosiche primitive si può assistere, in una percentuale variabile, alla remissione spontanea o con terapia, ma spesso la proteinuria permane ed essa alla lunga può determinare un danno renale (insufficienza renale) progressivo. Nei casi di sindrome nefrosica secondaria la prognosi è spesso connessa alla gravità della malattia che l'ha determinata,

Tumore di Wilms

Il **tumore di Wilms**, conosciuto principalmente con il nome di **nefroblastoma**, è un tumore maligno che deriva dal primitivo abbozzo renale.

Di solito si associa ad altre malformazioni o difetti congeniti del sistema uro-genitale o di altri sistemi.

Per lungo tempo decorre asintomatico, spesso la diagnosi è casuale.

Eziologia

Può conseguire ad una sindrome ereditaria con mutazione del gene WT-1 (gene oncosoppressore). In questo caso il tumore insorge secondo la teoria del "doppio colpo": un oncosoppressore deve subire infatti mutazioni inattivanti su entrambi gli alleli per essere completamente non funzionale. In questo caso la prima mutazione risulta ereditaria e la seconda somatica.

Terapia

La terapia, molto variabile, può essere chirurgica, radiante o chemioterapica.

Sindrome dell'X fragile

- La **sindrome dell'X fragile** (o **sindrome di Martin Bell**) è una malattia genetica umana causata dalla mutazione del gene FMR1 sul cromosoma X. Si contende con la sindrome di Down il primato come causa genetica più comune di ritardo mentale.

Normalmente il gene FMR1 contiene tra 6 e 53 ripetizioni del codone CGG (ripetizioni di trinucleotidi). Negli individui affetti dalla sindrome dell'X fragile, l'allele FMR1 ha più di 230 ripetizioni di questo codone.

- Questo grado di espansione provoca la metilazione delle citosine nel promotore del gene FMR1, con conseguente silenziamento dell'espressione della gene FMR1
- I maschi portatori di un gene FMR1 con una significativa espansione del tripletto CGG presentano i sintomi della malattia, visto che normalmente possiedono una sola copia del cromosoma X. Le femmine, invece, possiedono due copie del cromosoma X e pertanto hanno una probabilità doppia di possedere almeno un allele funzionante.

A parte **il ritardo mentale di grado variabile** da severo a moderato,

- volto allungato
- grandi orecchie,
- grossi testicoli (macrorchidismo),
- basso tono muscolare.
- movimenti stereotipati (ad esempio, battere le mani)
- sviluppo sociale atipico.

TERAPIA

- terapia del comportamento,
- un'educazione speciale,
- quando necessario, con un trattamento delle anomalie fisiche

Distrofia miotonica

Per **distrofia miotonica** in campo medico, si intende una malattia genetica a carattere autosomico dominante, una delle distrofie muscolari più diffuse.

- Colpisce prevalentemente i giovani adulti di età compresa fra i 20 e i 25 anni,
- Esistono varie forme di distrofia miotonica, le più studiate sono:
 - **Distrofia miotonica di tipo 1**, detta anche la malattia di Steinert, individuata nel 1909,^[1] di forma congenita.
 - **Distrofia miotonica di tipo 2**

Sintomatologia miopatia, disartria, atrofia, ipotiroidismo, ritardo mentale, molto risentito è il cuore, il suo apparato e i suoi tessuti,^[2] portando a forme di cardiomiopatie che risultano diffuse.^[3] Vi sono altri sintomi a seconda della forma, ad esempio nella seconda si osservano frequentemente anomalie del nistagmo disfagia e dolore addominale¹ mentre nella prima forma si osservano disturbi dello spettro dell'autismo fra cui la sindrome di Tourette.

Diagnosi

Per una corretta diagnosi si utilizzano, oltre alla normale anamnesi, alcuni esami particolari come l'elettromiografia.

Terapia

Non esistono trattamenti efficaci contro tale forma di distrofia muscolare, per combattere in parte la miotonia si somministra la mexiletina (dosi 75 mg - 150 mg)

Prognosi

La prognosi è infausta, la morte avviene entro i 50 anni, pochi sono i casi che testimoniano un'età più avanzata di tali soggetti, in particolare la tipologia 1 è più soggetta ad aritmie fatali che causano morte improvvisa.

Morbo di Huntington

Il **morbo di Huntington** è una malattia degenerativa del sistema extrapiramidale che rientra nel capitolo delle sindromi ipercinetiche. Tale patologia si presenta con caratteristiche quali ereditarietà, còrea (dal greco, danza), demenza e morte del paziente 15-20 anni dopo l'insorgenza dei primi sintomi. L'età d'esordio si colloca attorno ai 40-50 anni.

Patogenesi

- La distruzione di una parte specifica del sistema extrapiramidale (soprattutto il nucleo caudato) significa anche la distruzione di neuroni GABA-ergici i quali sono neuroni inibitori causando così movimenti ipercinetiche.
- Dal punto di vista genetico è stato individuato il gene (sul braccio corto di cromosoma 4 in posizione 16.3) per la proteina denominata "**huntingtina**" (**Htt**) la cui funzione è stata recentemente identificata. Essa fungerebbe da acceleratore del complesso della Dineina, e la sua mutazione va a limitare se non annullare questo effetto propulsivo, sebbene non sia stato possibile comprendere a fondo come l'elevato numero di Glutammine incida su questa deficienza.

Ciò che invece sembra certo è il composto proteico maggiormente incisivo sulla neurodegenerazione, ossia il BDNF (Brain Derived Neuronic Factor) che è un composto che mantiene in vita i neuroni evitandone l'apoptosi. Il suo trasferimento dalla corteccia alla zona dello striatum per esempio, non può che avvenire tramite il trasporto assonico, perciò se intercorre una mutazione dell'Htt, tale fattore non arriva a destinazione e causa in breve tempo sia accumulo di materiale proteico che conseguente morte cellulare.

- Tutti i pazienti affetti dal morbo di Huntington presentano una mutazione del gene per l'Htt, situato come detto sul braccio corto del cromosoma 4. Il gene normale presenta una sequenza trinucleotidica ripetitiva CAG ripetuta da 11 a 34 volte.
- La malattia è caratterizzata dalla formazione di inclusioni intranucleari ed aggregazione proteica, l'impatto degli aggregati sulla patologia non è ancora stato chiarificato.
- Esiste la possibilità di un'insorgenza precoce (attorno ai 20 anni), nel qual caso si parla di **Morbo di Huntington giovanile**.

Quadro clinico

- alterazioni della personalità
- irrequietezza, stati depressivi
- In seguito, si verifica una progressiva compromissione dei sistemi motori con movimenti involontari rapidi della muscolatura facciale, degli arti, dapprima brevi e distali, poi sempre più duraturi e diffusi tanto da dare luogo ad una strana "danza".
- L'andatura si fa barcollante, torsioni del tronco.
- Anche la fonazione è modificata con voce monotona o a volte parola esplosiva.

- Precocemente è compromessa anche la motilità oculare con rallentamento delle saccadi e proseguono di pari grado con apatia, irritabilità, turbe della memoria, idee deliranti a carattere persecutorio sino a stati demenziali conclamati.
- La durata media di malattia è 15-25 anni, e il decesso avviene per cause intercorrenti (soprattutto complicanze polmonari).

Diagnosi

È prima di tutto clinica e si avvale della ricerca dell'espansione delle triplette. Le neuroimmagini possono mostrare atrofia corticale e dello striato con la dilatazione ventricolare.

Terapia

Esistono solo farmaci sintomatici :

- tetrabenazina,
- Per le discinesie si usano antagonisti della dopamina (es. aloperidolo), nelle forme giovanili dominate da rigidità può essere utile la terapia con farmaci antiparkinsoniani.

Atassia di Friedreich

- anomalia genetica che comporta nel tempo un progressivo danneggiamento al sistema nervoso, è la forma più comune di atassia ereditaria.
- atassia metabolica, caratterizzata dalla deficienza di una proteina, la **fratassina**, che ha il compito di smaltire i metaboliti di rifiuto dei processi energetici all'interno del mitocondrio

Sintomatologia

- **Disturbi dell' equilibrio** (difficoltà a correre, a mantenere la postura in luoghi bui ed affollati)
- **Perdita progressiva dei riflessi osteotendinei agli arti inferiori**
- **Deambulazione progressivamente impacciata**
- **Disturbi della coordinazione** (difficoltà ad allacciarsi i bottoni, a scrivere, a parlare (parola scandita), a deglutire.
- **Cardiopatìa e Diabete** (nelle forme più gravi)

Eziologia

Tale anomalia è causata dalla mutazione di un gene, l' FXN (la "**fratassina**"), localizzato nel cromosoma 9. All'atassia di Friedreich è associato la presenza di triplette nucleotidiche ripetute in un introne del gene.

Terapie

L'idebenone, sostanza che elimina nel corpo i radicali liberi, diminuisce il rischio di malattia cardiovascolare, ma non esistono prove che ne migliori la funzione neurologica.

Neurofibromatosi

- malattia ereditaria che colpisce le cellule nervose e muco-cutanee dovuta a turbe dell'istogenesi.
- È caratterizzata dalla presenza di numerosi tumori benigni fibrosi (fibromi) della pelle e del tessuto nervoso.

Si distinguono 2 tipi:

1. malattia di von Recklinghausen
2. tipo 2 che è molto più rara e colpisce anche i nervi ottici, uditivi e il cervello.

Le due forme sono caratterizzate da ereditarietà autosomica dominante. Uno dei sintomi della malattia sono delle macchie di color caffelatte sulla superficie cutanea.

- **Diagnosi** : sospettata sin dai primi anni di vita per la presenza sulla pelle di almeno 6 macchie color caffè-latte. Con il passare del tempo compaiono i neurofibromi, nella forma di noduli localizzati in varie parti del corpo. Nel 20% dei casi si associano : **tumori cerebrali ed extracerebrali - in particolare del nervo ottico, del surrene, delle ossa - scoliosi, convulsioni, ritardo mentale, ipertensione, bassa statura, pubertà anticipata ecc.**), mentre il 30-40% dei soggetti presenta dei disturbi di apprendimento (**scarsa memoria o concentrazione, difficoltà di lettura, di scrittura o di linguaggio**)
- **Terapia**
 - asportazione dei fibromi (spesso ricrescono dopo pochi mesi)
 - chemioterapia e radioterapia.

La NF2 è meno frequente, ha le stesse caratteristiche di ereditarietà, ma è più grave per la costante presenza di tumori che colpiscono il nervo acustico (neurinomi), di uno o di entrambi i lati, e/o un'altra parte del cervello o del midollo spinale.

A seconda della localizzazione possono essere presenti sordità e/o altri seri disturbi neurologici che iniziano a manifestarsi verso i 20 anni di vita o anche più tardivamente. Numerosi pazienti presentano inoltre una sorta di cataratta (opacità sottocapsulare posteriore giovanile) causa di grave danno della vista, e un numero variabile di macchie caffè-latte e di neurofibromi.

- **Recente è la scoperta che il gene, sia per la NF1 che per la NF2 ,è posizionato sul cromosoma 17, ed è dovuto ad una traslocazione genica. Il che consente la diagnosi prenatale dei casi familiari.**

Sindrome di Marfan

- patologia autosomica dominante che colpisce il tessuto connettivo. Le manifestazioni della sindrome di Marfan interessano il sistema scheletrico, gli occhi, il cuore e i vasi sanguigni, i polmoni e le membrane fibrose che ricoprono il cervello e la spina dorsale..
- Per alcuni pazienti la diagnosi è immediata e precoce, per altri è difficoltosa, per cui solo un'indagine genetica può garantire una diagnosi precisa.

- Per un individuo colpito da sindrome di Marfan l'occorrenza di una dissecazione dell'aorta non è rara.

Sindrome di Ehlers-Danlos

- raccorpa una serie di patologie ereditarie contraddistinte da lassità dei legamenti e iperelasticità della cute. Tale sindrome, infatti, colpisce prevalentemente il tessuto connettivo, con la presenza di un collagene mutato.

Sono riconosciuti sei tipi differenti:

- Classica (riconosciuta come tipo I e tipo II, rispettivamente gravis e mitis)
 - Ipermobilità (o tipo III ipermobile)
 - Vascolare (o tipo IV arterioso o ecchimotico)
 - Cifoscoliosi (o VI tipo oculare o scoliotico)
 - Artroclasia (in passato incluso nel tipo VII, come VIIA e VIIB)
 - Dermatosparassi (anch'esso precedentemente incluso nel tipo VII, come VIIC).Eziologia
- Per la maggior parte delle tipologie, la sindrome di Ehlers-Danlos è causata da un difetto nella sintesi di un collagene. Ad eccezione del tipo Cifoscoliosi, che ha carattere autosomico recessivo, gli altri sono dominanti.

Tipo "Classica"

anormalità del collagene di tipo V, codificato dai geni COL5A1 e COL5A2. Si manifesta con iperestensibilità cutanea, cicatrici sottili ed estese, ipermobilità articolare. Altri sintomi possibili sono: pelle traslucida e morbida al tatto, pseudotumori molluscoidi, complicazioni da lassità articolare, ipotonìa muscolare, lividi all'occorrenza di traumi minimi con la tipica forma a carta di sigaretta, manifestazioni conseguenti all'iperestensibilità dei tessuti (ernia, insufficienza cervicale, ecc.). Un terzo dei pazienti manifesta dilatazione della radice aortica

Tipo "Ipermobilità"

Dovuta ad un'alterazione ancora non identificata in un collagene. I **sintomi** sono: **ipermobilità diffusa delle articolazioni, iperestensibilità della cute, lussazioni, dolore cronico ad arti e giunture, disturbi cardiaci** quale prollasso della valvola mitralica, mancanza del frenulo labiale e linguale, **dilatazione della radice aortica**.

Tipo "Vascolare"

Difetti strutturali del collagene III codificata dal gene COL3A1. I segnali caratteristici della presenza della sindrome sono: **fragilità delle pareti dei vasi sanguigni**, emorragia epatiche, intestinali, uterine, lividi frequenti, aspetto caratteristico del volto, ipermobilità articolare, talismo, vene varicose.

Tipo “Cifoscoliosi”

Si manifesta per mancanza dell'enzima lisil idrossilasi, responsabile della modificazione di un collagene nel gene PLOD1. I pazienti affetti manifestano lassità articolare, sclerosi progressiva congenita, ipotonia muscolare grave in età prepuberale, fragilità della sclera oculare. Possibili anche fragilità dei tessuti, lividi, fragilità dei vasi, microcomea, osteopenia scheletrica ai raggi x.

Tipo “Artroclasia”

Imputabile alla mancanza di una catena del collagene tipo due, dovuta al passaggio di un exone 6 nel gene COL1A1 o COL1A2. Presenta ipermobilità articolare generalizzata grave con lussazioni, dislocazione congenita bilaterale delle anche, fragilità dei tessuti, ipotonia muscolare, cifoscoliosi, osteopenia scheletrica.

Tipo “Dermatosparassi”

E' causata da mancanza del procollagene 1 N-terminal peptidase nel collagene di tipo 1 nel gene ADAMST2. I sintomi sono: fragilità della cute, incurvamento, pelle in eccesso che si presenta molle e soffice, lividi. Rottura prematura della membrana fetale, ernie.

Diagnosi

- **Storia clinica familiare** del paziente
- **Test genetici.**
- **Test delle urine.**

E' disponibile un test che aiuta ad identificare il tipo “Cifoscoliosi”. Il test misura il livello di un enzima prodotto dalla mutazione di un gene.

- Biopsia (per rilevare eventuali anomalie nelle fibre di collagene).

Il tipo “Vascolare” viene generalmente riconosciuto tramite biopsia della pelle.

- Ecodoppler ed Ecocardio.
- Test diagnostici prenatali (Il tipo “Cifoscoliosi” e “Vascolare” possono essere rilevati tramite amniocentesi, prelevando un campione di liquido amniotico, per valutare i livelli di attività enzimatica).

Rischi, Precauzioni e Trattamento

- Evitare sollevamenti ripetuti e trasporto di oggetti pesanti
- Per lacerazioni o ferite con conseguente emorragia, è necessario prestare particolare cura alle suture e sostituirle quando possibile con l'uso di strisce adesive e colle
- Controlli cardiologici
- Alte dosi di acido ascorbico
- Consultazione di un oftalmologo (talvolta sono presenti miopia, distacco retinico, cheratoconus)
- Visita dentistica (per frequente periodontite)

Miopatia tipo Bethlem

- La miopatia di Bethlem, o miopatia benigna autosomica dominante, è una forma di distrofia muscolare a progressione
- 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.
- La malattia è causata da mutazioni in una delle tre subunità del collagene di tipo VI. Le indagini molecolari sono comunque complicate dalle dimensioni e dal tipo di espressione di questi geni.
- Il trattamento è al momento strettamente sintomatologico.

Segni clinici

- Molto frequente
 - Rigidità articolare
 - Camptodattilia delle dita
 - Miopatia
 - E.M.G. anomalo
 - Muscolo istologicamente anomalo
 - Magrezza (diverso da lipodistrofia)
 - Eredità autosomica dominante

Retinoblastoma

- patologia oculare, e rappresenta il tumore maligno con maggiore diffusione in età pediatrica.

Eziologia e sintomatologia

- Colpisce di solito la retina ad un occhio o ad entrambi.
- Esistono due tipi di patologia: il retinoblastoma ereditario e quello sporadico.

Il primo, si manifesta nel 40% dei casi ed è dovuto all'eredità di un allele mutato da un genitore, per cui gli individui colpiti sviluppano la patologia in tempi più brevi e nella forma bilaterale. Il secondo, invece, si manifesta nel 60% dei casi e non è influenzato da alcuna componente genetica, colpisce solitamente un solo occhio e il suo decorso è generalmente più lento rispetto al retinoblastoma ereditario.

- La **sintomatologia** si presenta generalmente entro i primi 5 anni di vita; il segno principale è un riflesso biancastro del fondo oculare, detto leucocoria, dovuto alla massa tumorale retinica che occupa il corpo vitreo, correlata spesso a deviazione degli assi oculari (dovuta

alla perdita di fissazione dell'occhio affetto). Se il retinoblastoma non viene curato, la dimensione dell'occhio aumenta e il tumore inferisce su altre parti del corpo.

Terapie disponibili

- **Trattamenti locali:** laser fotocoagulazione, crioterapia, termoterapia transpupillare e brachiterapia (applicazione di placche radioattive)
- **Chemioterapia per via sistemica**
- **Chemioterapia per via arteriosa** (attraverso l'arteria oftalmica).
- **Rimozione chirurgica del bulbo oculare malato** (nelle forme più avanzate)

Terapia genica

Per **terapia genica**, si intende l'inserzione di materiale genetico (DNA) all'interno delle cellule al fine di poter curare delle patologie. Questa procedura di inserzione è nota come transfezione.

Si è valutata così la possibilità di trasfettare le cellule somatiche di un individuo avente una malattia genetica con un segmento di DNA contenente l'allele sano. Questo approccio si è successivamente esteso anche alle patologie non mendeliane come tumori, infezione da HIV ed altre patologie in cui non si va a sostituire un gene difettoso ma se ne aggiunge uno che possa mettere in moto un fenomeno terapeuticamente utile.

Tipologie di terapia genica

Esistono due tipologie di terapia genica: quella delle **cellule germinali** e quella delle **cellule somatiche**.

La prima si propone di trasfettare le cellule della linea germinale come spermatozoi ed ovociti o le cellule staminali totipotenti dei primissimi stadi dello sviluppo dell'embrione (allo stadio di 4-8 cellule)

La seconda tipologia, invece, si propone di modificare solamente le cellule somatiche. La terapia genica delle cellule somatiche, a sua volta, viene suddivisa in due gruppi: la terapia genica **ex vivo** e quella **in vivo**.

La terapia genica ex vivo

Consiste nel prelievo delle cellule somatiche della persona interessata. Successivamente vengono messe in coltura in laboratorio. Durante questo tempo vengono anche trasfettate con il gene d'interesse, inserito tramite un apposito vettore (spesso vettori virali), poi vengono reinfuse o reimpiantate nel corpo del soggetto. Tale procedura è sicuramente la più lunga e la più costosa delle due ma permette di selezionare ed amplificare le cellule d'interesse ed inoltre gode d'una maggior efficienza.

La terapia genica in vivo [

Viene attuata in tutti quei casi in cui le cellule non possono essere messe in coltura, o prelevate e reimpiantate, come quelle del cervello o del cuore e della maggior parte degli organi interni. Rappresenta un modello terapeutico con elevata compliance, è molto economico ma, attualmente, di più difficile applicazione. In questo caso il gene, o oligonucleotide d'interesse viene inserito nell'organismo, tramite un opportuno vettore, direttamente per via locale o sistemica. I sistemi attualmente studiati sono di tre tipi: lipoplessi, poliplessi, lipopoliplessi. Questi, si formano attraverso l'interazione elettrostatica tra il DNA (carico negativamente) e nanoparticelle (cariche positivamente). Le nanoparticelle possono essere rispettivamente di tipo lipidiche (liposomi cationici), o polimeriche (policationi), o un sistema supramolecolare formato da liposomi e policationi. Potenzialmente tutti i tre tipi di vettori non virali potrebbero sostituire gli attuali vettori virali e fisici.

La prima tappa

- Conoscere la fisiopatologia della malattia in questione
- Identificare gli eventuali geni alterati o coinvolti nel processo o quelli terapeutici
- Una volta individuato il gene d'interesse esso viene amplificato, clonato e sequenziato.

Tipologie di trasferimento

Una volta che il gene d'interesse viene inserito nella cellula può accadere che esso vada incontro ad integrazione nel genoma cellulare oppure che rimanga esterno formando una particella episomale.

L'integrazione nel genoma permette la replicazione del gene ed il suo trasferimento alle cellule figlie derivanti dalla duplicazione della cellula madre.

La particella episomiale, invece, non viene interessata dalla duplicazione per cui essa non viene trasmessa alle cellule figlie. È possibile ovviare a questa situazione, comunque, associando al gene

terapeutico un'origine di replicazione, una sequenza di DNA che permette l'aggancio delle polimerasi cellulari, che fa sì che l'episoma venga trasmesso alle cellule figlie.

Avendo a che fare con malattie genetiche, infatti, bisogna utilizzare un gene che si replichi in maniera stabile per cui lo si deve far integrare nel genoma dell'ospite (per esempio utilizzando un retrovirus) oppure lo si può inserire sotto forma di particella episomiale contenente un'origine di replicazione.

In altri casi, invece, il gene terapeutico è necessario solo per un certo periodo di tempo per cui lo si può aggiungere sotto forma di particella episomiale priva dell'origine di replicazione.

Metodologia del trasferimento genico

I diversi sistemi utilizzati per realizzare questo processo vengono attualmente distinti in virali e non virali.

Il trasferimento non virale

- Iniezione di DNA nudo (procedura lineare e semplice che permette di trasferire costrutti genici di grandi dimensioni. Consiste nell'iniettare il gene terapeutico, legato ad un plasmide, direttamente nella cellula tramite l'utilizzo d'una micropipetta. Lo svantaggio di questa metodica consiste nel fatto che bisogna iniettare il DNA in ogni cellula, una per una). Il rendimento, inoltre, è decisamente basso.
- Inserimento tramite liposomi
- Inserimento attraverso l'uso di polimeri cationici
- Bombardamento tramite particelle (gene gun).

Usando liposomi cationici è possibile far complessare ad essi il DNA, che a pH neutro presenta carica negativa. Il complesso DNA-liposoma può fondersi con la membrana cellulare ma nella maggior parte dei casi viene internalizzato tramite endocitosi. Successivamente il DNA viene liberato nel citoplasma, entra nel nucleo e viene espresso. Sfortunatamente questo processo è a bassa efficienza. Per ovviare a ciò nei liposomi sono state anche inserite proteine ed anticorpi che possano aumentare l'efficacia della procedura minimizzando la degradazione del DNA e facilitando il corretto direzionamento della vescicola.

Molto simile è la procedura che si applica per la transfezione che utilizza polimeri cationici, infatti polimeri dotati di molteplici cariche positive interagiscono con il DNA, che, come già detto, a pH fisiologico è un polianione, provocandone la condensazione e proteggendolo da aggressivi sia chimici che enzimatici, oltre che da radiazioni ionizzanti. Anche i complessi DNA-policatione vengono internalizzati dalla cellula per endocitosi, e possono essere attivamente indirizzati verso specifiche linee cellulari o tessuti utilizzando anticorpi o altre molecole direzionanti.

Il quarto metodo consiste nell'utilizzo di particolari strumenti elettrici o ad alta pressione, detti cannoni genici (gene gun), che permettono di inviare nella cellula particelle microscopiche d'oro o di tungsteno ricoperte da DNA.

Il trasferimento virale

Si basa sull'utilizzo di opportuni virus ricombinanti.

I virus hanno un'ottima tendenza ad infettare le cellule ed ad inserirvi il proprio DNA sia integrandolo sia sotto forma d'episoma. Rispetto ai sistemi di trasferimento non virali, quindi, hanno un'efficienza nettamente maggiore. I virus da impiegare, tuttavia, devono godere d'alcune caratteristiche:

- le particelle virali ricombinanti, rispetto al *wild-type* (*tipo selvaggio* cioè il virus non ricombinato), devono essere difettive rispetto alla replicazione
- il virus non deve possedere alcune qualità non desiderabili (tipo produzione di composti tossici od attivazione del sistema immunitario)
- vi dev'essere spazio a sufficienza per il gene terapeutico (vincolo di dimensione).

I virus attualmente studiati quali vettori per la terapia genica sono:

- i retrovirus,
- i lentivirus,
- gli adenovirus,
- i virus adenoassociati,
- gli herpesvirus.

Sordità ereditaria -

La **sordità** può essere determinata da fattori genetici ed ambientali. o all'uso di farmaci tossici per l'orecchio (ototossici).

La sordità può essere l'unico sintomo presente (**forme non sindromiche**) o accompagnarsi ad altri segni e sintomi (**forme sindromiche**). La maggior parte delle forme non sindromiche è dovuta a cause genetiche. Nella sordità sindromica sono presenti altri segni e/o sintomi che definiscono alcuni quadri abbastanza comuni quali la sindrome di Alport, la sindrome di Waardenburg, la sindrome di Usher e la sindrome di Pendred, oltre ad altre meno frequenti.

Esistono molte forme di sordità genetica con diverse modalità di trasmissione:

- **autosomica recessiva** in circa il **75%** dei casi;
- **autosomica dominante** in circa il **20%**;
- **legata al cromosoma X** in circa il **5%**;
- **mitocondriale** in meno dell'**1%**.

I geni o le regioni cromosomiche (loci) associate alle varie forme di sordità genetica non sindromica sono indicati con la sigla **DFN**, dall'inglese **DeaFNess**:

- **DFNA** per le forme ad eredità **autosomica dominante**, Il gene **COCH** è probabilmente il gene più frequentemente coinvolto in questi casi di sordità
- **DFNB** per le forme ad eredità **autosomica recessiva**; Il gene **connessina 26** , è il

responsabile di circa l'**80%** dei casi di queste sordità.

Le connessine sono una famiglia di proteine presenti sulla membrana cellulare, dove formano dei canali necessari per gli scambi e la comunicazione tra cellule.

- **DFN** per le forme ad eredità recessiva legata al **cromosoma X** (gene **POU3F4**)
- Il gene **12S rRNA** non si trova sui cromosomi ma è contenuto nel DNA dei mitocondri. E' responsabile della forma più frequente di sordità ad eredità mitocondriale.

Sono stati finora identificati 19 geni responsabili di diverse forme di sordità ereditaria.

Oltre alla valutazione clinica e strumentale, il medico può utilizzare l'analisi molecolare come conferma diagnostica nei casi in cui il gene responsabile della forma di sordità in questione sia noto.

L'**analisi molecolare** permette di analizzare il DNA alla ricerca di mutazioni nei geni noti.

L'analisi molecolare si può inoltre eseguire nei familiari delle persone affette al fine di identificare i portatori sani della mutazione.

Dato che non tutti i geni responsabili delle numerose forme di sordità ereditaria sono stati identificati, non sempre l'analisi molecolare permette di identificare l'alterazione che causa la malattia.