

## Capitolo 6

# Rene policistico, malattia del, tipo autosomico dominante

Numero Orpha	ORPHA730	Sinonimo/i -
Prevalenza delle malattie rare	>1 / 1000	
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>Autosomal dominant</li></ul>	
Età di esordio	Qualsiasi età	
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>Q61.2</li><li><a href="#">173900</a></li><li><a href="#">173910</a></li><li><a href="#">600273</a></li><li><a href="#">600666</a></li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li><a href="#">601313</a></li></ul>	

## Riassunto

Il rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è una malattia ereditaria caratterizzata da cisti in ogni porzione del tubulo renale. E' la forma più comune di rene policistico, con una prevalenza di 1/1.000. Quindi, non si tratta di una malattia rara. I bambini affetti possono presentare ematuria microscopica o macroscopica, ipertensione arteriosa, infezione cistica e insufficienza renale. La maggior parte delle famiglie presenta una mutazione nel gene PKD1, localizzato sul cromosoma 16, mentre una percentuale più piccola è mutato nel gene PKD2, localizzato sul cromosoma 4. L'ecografia prenatale mostra reni iperecogeni, di volume aumentato o grosse cisti. L'infezione delle cisti renali rappresenta un problema di difficile gestione e necessita di un trattamento antibiotico aggressivo. \*Autore: Prof. Niaudet (febbraio 2007)\*.

- [Segni clinici \(20\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Policistosi renale
    - Eredità autosomica dominante
  - Frequenti
    - Insufficienza renale
    - Litiasi urinaria
    - Proteinuria
    - Ematuria
    - Ipertensione arteriosa
    - Policistosi epatica
    - Anemia
  - Occasional
    - Osteoporosi
    - Fratture spontanee/fragilità ossea
    - Anomalie dell'apparato respiratorio/diaframma

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

- Mega-uretere/idronefrosi
- Aneurisma dell'aorta
- Aneurisma arterioso (esclusa l'aorta)
- Anomalie del pancreas
- Idrocefalo
- Carcinoma
- Sarcoma/linfosarcoma
- Prenatali, anomalie

## Rene policistico, malattia del, autosomica recessiva

Numero Orpha	ORPHA731	Sinonimo/i -
Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 100 000	
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal recessive</li></ul>	
Età di esordio	Infanzia	
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• Q61.1</li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">263200</a></li></ul>	

### Riassunto

Il rene policistico autosomico recessivo (ARPKD) è una malattia ereditaria caratterizzata dallo sviluppo di cisti nei dotti collettori. Spesso si associa ad un coinvolgimento epatico. ARPKD è una malattia rara, che colpisce 1/40.000 bambini. La prevalenza nella popolazione generale è 1/85.000. Dopo la nascita, oltre alla nefromegalia, sono comuni e spesso gravi l'ipertensione arteriosa e le infezioni delle vie urinarie. Il coinvolgimento epatico può decorrere in maniera asintomatica o può manifestarsi con ipertensione portale e infezioni del dotto biliare, con la presenza di colangiti. La funzione epatica si mantiene normale. La malattia si trasmette con modalità autosomica recessiva e il gene-malattia, PKHD1, mappa sul braccio corto del cromosoma 6. Questo gene contiene più di 80 esoni e codifica per una proteina, la fibrocistina o poliduttina. L'ecografia evidenzia reni iperecogeni, volume aumentato, occasionalmente con piccole cisti. La visualizzazione del mezzo di contrasto all'urografia intravenosa è prolungata (>24 ore). Alla biopsia renale, si osserva una distribuzione radiale delle dilatazioni cistiche dei dotti collettori. L'ecografia epatica mostra ectasia dei dotti biliari, con parenchima eterogeneo e possibili segni di ipertensione portale. La biopsia evidenzia disgenesia biliare con dotti biliari multipli, dilatati e fibrosi nelle regioni periportali. L'interessamento del fegato configura la fibrosi epatica congenita. L'ecografia prenatale evidenzia reni iperecogeni, dilatati e, nei casi più gravi, oligoidramnios. L'insufficienza renale costituisce la maggiore complicazione, ma lo stadio terminale raramente si manifesta prima dei 15 anni. Il trattamento dell'insufficienza renale terminale consiste nella dialisi e nel trapianto renale. \*Autore: Prof. P. Niaudet (Febbraio 2007)\*.

- [Segni clinici \(15\)\[-\]](#)
  - Molto frequente

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

- Retrognazia/micrognazia
- Naso piatto
- Orecchie a basso impianto/attaccatura
- Orecchio grande/lungo/largo
- Orecchio molle (difetto di cartilagine)
- Insufficienza respiratoria
- Policistosi renale
- Insufficienza renale
- Fibrosi epatica congenita
- Eredità autosomica recessiva
- Frequenti
  - Agenesia del rene/Ipoplasia mono/bilaterale
  - Atresia intraepatica delle vie biliari
  - Policistosi epatica
  - Anomalie del pancreas
  - Nato morto/morte neonatale

## Alport, sindrome di

Numero Orpha	ORPHA63	Sinonimo/i	Sordità - nefropatia di Alport
Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 100 000		
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal dominant</li><li>• X-linked recessive</li></ul>		
Età di esordio	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal recessive</li></ul>		
Codice CIM 10	Infanzia <ul style="list-style-type: none"><li>• Q87.8</li><li>• <a href="#">104200</a></li><li>• <a href="#">203780</a></li></ul>		
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">301050</a></li></ul>		

### Riassunto

La sindrome di Alport è una frequente malattia congenita delle membrane basali, soprattutto di quelle glomerulari, che coinvolge il collagene di tipo IV. La progressione del danno renale è più grave nei pazienti maschi, che presentano ematuria nella prima infanzia, molto spesso sviluppano una sordità neurosensoriale progressiva durante l'età scolastica e, di solito, un'insufficienza renale allo stadio terminale nei primi vent'anni, con o senza anomalie oculari. Le femmine hanno un decorso clinico variabile e solo una minima parte di loro sono affette in modo grave, in quanto la sindrome di Alport ha una trasmissione legata all'X. L'allele normale sul cromosoma X non mutato nelle femmine le compensa parzialmente a livello genetico. Il difetto della classica sindrome di Alport legata all'X interessa la catena alfa-5 del gene del collagene di tipo IV (COL4A5), che

[www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

mappa sul cromosoma Xq22, mentre le mutazioni trasmesse con le catene alfa-3 e alfa-4 del collagene di tipo IV (COL4A3 e COL4A4), che mappa sul cromosoma 2, sono responsabili della meno frequente forma recessiva della sindrome. La sindrome di Alport è la causa di circa il 2,5% delle insufficienze renali terminali nei maschi negli USA, l'1,1% in India e lo 0,64% in Europa. La razza, l'etnia e l'area geografica di provenienza non sono probabilmente fattori di predittivi nella sindrome di Alport; è estremamente complicato stabilire la reale eziologia del danno renale nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale e probabilmente spiega le frequenze sopra riportate \*Autori: Dott. A. Sessa e Dott. M. Meroni (Maggio 2003)\*.

- [Segni clinici \(6\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Ematuria
  - Frequenti
    - Sordità percettiva
    - Nefropatia glomerulare
    - Insufficienza renale
    - Sindrome nefrotica
    - Proteinuria

## Nefroblastoma

Numero Orpha	ORPHA654	Sinonimo/i Tumore di Wilms
Prevalenza delle malattie rare	1-5 / 10 000	
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal dominant</li></ul>	
Età di esordio	Infanzia	
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• C64</li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">194070</a></li></ul>	

### Riassunto

Il nefroblastoma è il più frequente tumore renale infantile. Rappresenta il 6-8% dei tumori del bambino. Oltre l'80% dei casi sono diagnosticati prima dei 5 anni. Lo sviluppo del nefroblastoma può associarsi a diverse anomalie congenite (aniridia, emiipertrofia, anomalie genitourinarie) o far parte di sindromi specifiche (sindromi di Beckwith-Wiedemann, Denys-Drash, WAGR, Perlman). Perdite di eterozigosi del cromosoma 11 hanno portato all'identificazione di numerosi geni coinvolti nella sua cancerogenesi. Ha un elevato potenziale metastatico nel polmone, nel fegato, nello spazio retroperitoneale e nella cavità peritoneale, in caso di diffusione tumorale, nonché nei gangli e nelle ossa. Si tratta di un tumore molto sensibile alla chemioterapia. Il trattamento prevede chemioterapia preoperatoria per eradicare le metastasi e per ridurre la dimensione del tumore primario, facilitando l'exeresi. La chirurgia deve essere eradicante, ma senza alcuna diffusione tumorale. La durata ed il tipo di chemioterapia dipendono dall'istologia, dallo stadio e dall'estensione del tumore. La radioterapia è utilizzata nelle forme con prognosi infausta. La sopravvivenza supera il 90%. Per alcune recidive esistono terapie specifiche. La terapia deve essere affidata ad un'equipe interdisciplinare esperta nella cura dei tumori del bambino.

[www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

## Capitolo 8

### X fragile, sindrome dell'

Numero Orpha	ORPHA908	Sinonimo/i	Sindrome FRAXA
Prevalenza delle malattie rare	1-5 / 10 000		Sindrome Fra-X
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• X-linked dominant</li></ul>		
Età di esordio	Infanzia		
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• Q99.2</li><li>• <a href="#">300624</a></li></ul>		
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">309550</a></li></ul>		

### Riassunto

La sindrome dell'X-fragile è caratterizzata dall'associazione tra caratteristiche fisiche, comportamentali e cognitive. Le caratteristiche fisiche comprendono quelle del viso, che evolvono con l'età, ma sono sufficienti a suggerire la diagnosi nei maschi con ritardo mentale. I dismorfismi facciali si associano a iperlassità articolare e, nei bambini, a macroorchidismo. La maggior parte dei maschi affetti presenta un QI inferiore a 50, mentre le femmine hanno un ritardo mentale più lieve, con un QI compreso tra 70 e 85. A questi difetti cognitivi si accompagnano disturbi dell'attenzione e segni di autismo. Sebbene non esista un trattamento eziologico della sindrome dell'X fragile, la presa in carico dal punto di vista medico, educativo, psicologico e sociale dei pazienti, migliora significativamente la loro prognosi e il loro inserimento sociale. Circa il 6% dei bambini istituzionalizzati affetti da disturbi di apprendimento è affetto da questa sindrome. La prevalenza della malattia è di 1 ogni 4.000 maschi e 8.000 femmine. La malattia è dovuta alla mutazione di un gene del cromosoma X, caratterizzata dall'espansione di una sequenza ripetuta CGG, che causa una regolazione negativa dell'espressione del gene. I maschi che hanno un numero di ripetizioni superiore a 200 presentano sempre i segni della malattia, le femmine con lo stesso numero di ripetizioni esprimono la malattia solo una volta su due. \*Autore: Dott. S. Aymé (Settembre 2002)\*.

- [Segni clinici \(17\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Fronte alta
    - Faccia stretta
    - Prognatismo
    - Naso lungo/grosso/a bulbo
    - Labbra sottili/retrate
    - Palato ogivale/stretto
    - Macrodonzia totale o parziale
    - Macroorchidia/testicoli grandi
    - Ritardo mentale grave
    - Disturbi del comportamento
    - Disturbi del linguaggio
    - Sito fragile dell'X
  - Frequenti

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

- Ritardo mentale moderato/leggero
- Occasional
  - Strabismo
  - Iperlassità articolare
  - Convulsioni epilessia
  - E.E.G. anomalo

## Distrofia miotonica di Steinert

Numero Orpha	ORPHA273	Sinonimo/i	Steinert, malattia di
Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 100 000		Distrofia miotonica, tipo 1
Trasmissione	• Autosomal dominant		
Età di esordio	Qualsiasi età		
Codice CIM 10	• G71.1		
Numero MIM	• <a href="#">160900</a>		

### Riassunto

La malattia di Steinert, nota anche come distrofia miotonica di tipo 1, è una malattia muscolare caratterizzata da miotonia e da danni multiorgano, associata a debolezza muscolare di gravità variabile, aritmia e/o disturbi della conduzione cardiaca, cataratta, endocrinopatie, disturbi del sonno e calvizie. È la distrofia muscolare ad esordio nell'età adulta più comune, con una prevalenza di 1/20.000. Questa malattia si associa a mutazioni di un locus sul cromosoma 19q13-2 (ripetizione anomala della tripletta CTG). La trasmissione è autosomica dominante e può verificarsi anticipazione (ossia la malattia tende ad aggravarsi e a manifestarsi più precocemente nelle generazioni successive). La diagnosi è confermata tramite tecniche genetiche molecolari dalla rilevazione delle anomalie di 19q13-2. La consulenza genetica è molto delicata a causa della grande variabilità di espressione inter- e intra-familiare. In considerazione della gravità delle forme neonatali, la diagnosi prenatale può essere proposta, in particolare nei casi a trasmissione materna. La presa in carico dovrebbe considerare un follow-up annuale multidisciplinare. Il decorso della malattia tende di solito ad evolvere lentamente, anche se a volte sono stati osservati casi di deterioramento rapido. Le aspettative di vita sono limitate dall'alta mortalità associata alle complicazioni cardiache e polmonari. \*Autori : Dott. F. Bouhour, Dott. M. Bost e Dott. C. Vial (Aprile 2007)\*.

- [Segni clinici \(24\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Faccia amimica
    - Difetti della conduzione cardiaca
    - Ipertonia/rigidità/spasticità
    - Miotonia
    - Amiotrofia/agenesia muscolare
    - E.M.G. anomalo
    - Eredità autosomica dominante
  - Frequenti

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

- Paralisi facciale
- Cataratta
- Piede torto varo/valgo
- Insufficienza respiratoria
- Atrofia del testicolo/agenesia/ipoplasia
- Cardiopatia congenita
- Anomalie delle ghiandole endocrine
- Ritardo mentale/psicomotorio
- Ipotonia
- Occasional
  - Strabismo
  - Schisi labiale laterale
  - Ernia inguinale
  - Lussazione dell'anca
  - Ipotrichia localizzata (escluso vertice)
  - Mega-uretere/idronefrosi
  - Ectopia del testicolo/criptorchidismo
  - Idrocefalo

## Huntington, malattia di

Numero Orpha	ORPHA399	Sinonimo/i Corea di Huntington
Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 100 000	
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal dominant</li></ul>	
Età di esordio	Qualsiasi età	
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• G10</li><li>• <a href="#">143100</a></li><li>• <a href="#">603218</a></li><li>• <a href="#">604802</a></li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">607136</a></li></ul>	

### Riassunto

La malattia di Huntington (MH) è una malattia neurodegenerativa del sistema nervoso centrale che interessa in particolare i gangli basali (nucleo caudato e putamen). La prevalenza media nella popolazione generale è di 1/16.000. Colpisce indistintamente uomini e donne e, in genere, si manifesta negli adulti ad età variabile. Meno del 10% delle forme, dette giovanili, esordiscono prima dei 20 anni. L'inizio è spesso insidioso o con disturbi motori (sindrome coreica), o con disturbi del carattere oppure del comportamento, se non addirittura psichiatrici (sindrome depressiva). Parallelamente all'evoluzione progressiva dei disturbi motori, che provocano cadute, e ai disturbi delle articolazioni e della deglutizione, insorge la demenza. La MH è trasmessa come tratto autosomico dominante, con una penetranza crescente con l'età. Possono presentarsi raramente neomutazioni. La mutazione consiste in un'espansione di un trinucleotide ripetuto nel gene IT15 (4p16.3). In casi molti rari, le mutazioni di HDL-2 (simil-malattia di Huntington 2), SCA17 (atassia spinocerebellare 17) o DRPLA (atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana) possono evocare un quadro clinico evocativo della malattia di Huntington. È stato recentemente osservato nei pazienti affetti

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

dalla malattia di Huntington allo stadio precoce una diminuzione dei livelli degli aminoacidi a catena ramificata (AACR). I livelli bassi di AACR indicano un deficit energetico, con conseguenze che non si limitano solo al sistema nervoso centrale. La diagnosi si basa sull'imaging cerebrale – che spesso mostra un'atrofia della testa del nucleo caudato – e sull'analisi genetica. La diagnosi presintomatica deve essere effettuata solamente in associazione a un approccio multidisciplinare per i pazienti adulti a rischio di salute che vogliono venire a conoscenza di un'eventuale mutazione. La diagnosi prenatale può essere effettuata per prevenire la nascita di un bambino affetto. Il trattamento è sintomatico (neurolettici per le anomalie del movimento, eventuali farmaci psicotropici, fisioterapia). L'associazione tra deficit motori e cognitivi nei pazienti, spesso giovani adulti, rende la malattia difficilmente gestibile con un tipo di assistenza domiciliare ma anche istituzionale. La MH ha un'evoluzione lenta e comporta la perdita dell'autonomia. Si stanno attualmente valutando i trattamenti che si avvalgono dell'impianto di cellule geneticamente modificate o embrionali. I livelli degli aminoacidi a catena ramificata (AACR) possono costituire un biomarcatore della malattia, che può essere utile per le sperimentazioni cliniche. Inoltre, la correzione del deficit energetico potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica. \*Autore: Prof. A. Brice (Ottobre 2007)\*.

- [Segni clinici \(8\)\[-\]](#)
  - Frequenti
    - Anomalie della fonazione/pianto/voce debole o acuta
    - Corteccia cerebrale atrofia senza idrocefalia
    - Regressione psichica/demenza
    - Disturbi del comportamento
    - Movimenti anomali
    - Ipertonica/rigidità/spasticità
    - E.E.G. anomalo
    - Eredità autosomica dominante

## Atassia di Friedreich

Numero Orpha	ORPHA95	Sinonimo/i Friedrieich, atassia di
Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 100 000	
Trasmissione	• Autosomal recessive	
Età di esordio	Infanzia	
Codice CIM 10	• G11.1	
Numero MIM	• <a href="#">229300</a>	

### Riassunto

L'atassia di Friedreich è una malattia a trasmissione autosomica recessiva, che spesso ha inizio nell'infanzia o nell'adolescenza, ma talvolta in età adulta. La malattia colpisce entrambi i sessi, con una prevalenza di circa 1 persona ogni 50.000. Si manifesta con disturbi nella coordinazione dei movimenti e delle articolazioni, e altri segni neurologici (abolizione dei riflessi, disturbi della sensibilità profonda, piedi cavi e scoliosi), cardiomiopatia e talvolta diabete. Con il progredire della malattia (dopo 10-20 anni) la deambulazione autonoma diventa impossibile. Il gene-malattia, che codifica per la frataxina, è stato clonato nel 1996 e ne ha reso possibile la diagnosi molecolare. La malattia è dovuta a una diminuzione della frataxina che ha effetti secondari sul mitocondrio, con alterazione del metabolismo energetico della cellula. Sono in fase di valutazione nuove terapie, che

[www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

mirano a ripristinare la funzione mitocondriale. L'assistenza prevede un assiduo controllo neurologico, cardiologico e del diabete; la riabilitazione funzionale occupa un posto importante nella cura della malattia

## Capitolo 9

# Neurofibromatosi tipo 1

Numero Orpha	ORPHA636	NF 1
Prevalenza delle malattie rare	1-5 / 10 000	Sinonimo/i Malattia di Von Recklinghausen
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>Autosomal dominant</li></ul>	
Età di esordio	Qualsiasi età	
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>Q85.0</li><li><a href="#">162200</a></li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li><a href="#">162210</a></li></ul>	

## Riassunto

La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) o malattia di von Recklinghausen è una delle più comuni patologie genetiche, che colpisce da 1/3.000 a 1/4.000 persone. Si trasmette in modo autosomico dominante e la sua penetranza è quasi completa all'età di 5 anni. Il gene NF1, responsabile della malattia, è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 17, in 17q11.2. E' un grande gene onco-soppressore (350 kb, 60 esoni), che codifica per una proteina citoplasmatica, la neurofibromina. Le mutazioni germinali si distribuiscono lungo tutto il gene e sono in genere specifiche in ogni famiglia. La frequenza delle nuove mutazioni è particolarmente alta e circa la metà dei casi è sporadica. La NF1 è caratterizzata da una grande variabilità clinica, anche nell'ambito della stessa famiglia. Un medico ben informato sulla malattia può porre la diagnosi nella maggior parte dei casi dopo un esame obiettivo. La NF1 può essere diagnosticata in presenza di almeno due dei seguenti 7 criteri: 6 o più macchie caffè-latte; lentiginosi alle ascelle o all'inguine; 2 o più neurofibromi cutanei di ogni tipo o un fibroma plessiforme; 2 o più noduli di Lisch (amartomi dell'iride); una lesione scheletrica caratteristica (displasia dell'ala dello sfenoide, assottigliamento della corticale delle ossa lunghe, pseudoartrosi); glioma del nervo ottico; un consanguineo di primo grado affetto (genitore o fratello). L'ampia varietà dell'espressione clinica, il rischio di tumori e la totale imprevedibilità dell'evoluzione della malattia impone un monitoraggio regolare dei pazienti con NF1. Il monitoraggio è soprattutto clinico e deve essere adattato all'età del paziente, in modo da assicurare la gestione precoce delle complicanze: le difficoltà di apprendimento, il glioma ottico aggressivo, le scoliosi evolutive, l'ipertensione arteriosa (stenosi delle arterie renali, feocromocitoma), i tumori maligni, ecc. La recente rete di trattamento creata in Francia, NF-FRANCE, raggruppa le strutture multidisciplinari richieste per armonizzare la gestione di questi pazienti ed ha pubblicato le raccomandazioni nel 2001 (Pinson et al., Ann. Dermatol. Vénéréol. 2001; 128:567-575). \*Autore: Dott. S. Pinson (Maggio 2002)\*.

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Alcuni pazienti con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) manifestano anche alcune delle caratteristiche della sindrome di Noonan, come la bassa statura, la ptosi, l'ipoplasia della porzione media del viso, lo pterigio del collo, le difficoltà di apprendimento e l'ipotonia. Il difetto genetico che causa questa sindrome non è ancora noto, ma riguarda un gene diverso da quello della sindrome di Noonan. È probabile che sia coinvolto il gene NF1.

- [Segni clinici \(20\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Macchie caffè latte
    - Tumori cutanei/bottoni/cisti
    - Eredità autosomica dominante
  - Frequenti
    - Eterocromia dell'iride
    - Iperpigmentazione diffusa/generalizzata
    - Efelidi abbondanti
    - Ritardo mentale/psicomotorio
    - Disturbi del linguaggio
  - Occasional
    - Macrocefalia
    - Cifosi
    - Scoliosi
    - Rigidità articolare
    - Anomalie dell'apparato respiratorio/diaframma
    - Pubertà precoce
    - Ipertensione arteriosa
    - Anomalie delle ghiandole endocrine
    - Convulsioni epilessia
    - Neoplasia/cancro
    - Alta statura/gigantismo
    - Bassa statura/nanismo

## Neurofibromatosi tipo 2

Numero Orpha	ORPHA637	Sinonimo/i Neurinoma dell'acustico
Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 1 000 000	
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal dominant</li></ul>	
Età di esordio	Qualsiasi età	
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• Q85.8</li><li>• <a href="#">101000</a></li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">162091</a></li></ul>	

### Riassunto

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

La neurofibromatosi di tipo 2 (NF2) è una malattia ereditaria che si trasmette in modo autosomico dominante. Tuttavia nella metà dei casi circa, è dovuta ad una nuova mutazione. La sua incidenza è stimata intorno a 1/50.000. A livello clinico, la NF2 può presentare tre gruppi di sintomi: 1) schwannomi bilaterali multipli dei nervi cranici (in generale è implicato l'VIII nervo). Il numero di tumori e la loro età di insorgenza varia da un soggetto all'altro. Altri tumori del sistema nervoso centrale, essenzialmente i meningiomi e più raramente gli ependimomi, sono presenti nella metà dei pazienti; 2) schwannomi sottocutanei e neurofibromi; 3) manifestazioni oculari (opacità del cristallino), per lo più presenti sin dall'infanzia. La diagnosi di NF2 si basa sull'esame clinico, che mette in evidenza le complicanze neurologiche (sordità bilaterale, paralisi facciale, tumori sottocutanei, cataratta). Il quadro è completato dalla diagnostica per immagini, che mostra la presenza di tumori cerebrali. I protocolli di terapia, oggi proposti, sono essenzialmente chirurgici e mirano ad evitare le complicanze neurologiche. Il gene NF2 è localizzato sul cromosoma 22q12; codifica per una proteina citoplasmatica (schwannomina), sottomembranosa, che interagisce con le proteine del citoscheletro, come l'actina. Probabilmente ha un ruolo sull'adesività cellulare.  
\*Autore: Dott. S. Olschwang (Gennaio 2002)\*.

- [Segni clinici \(12\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Sordità percettiva
    - Tumori nervosi benigni
    - Tumori neurobiologici
    - Eredità autosomica dominante
  - Frequenti
    - Cataratta
    - Tumori cutanei/bottoni/cisti
    - Noduli sottocutanei
  - Occasional
    - Opacizzazione corneale
    - Retina, anomalie vascolari
    - Visione, deficit moderato di
    - Macchie caffè latte
    - Neurofibromi

## Neurofibromatosi tipo 6

Numero Orpha	ORPHA2678	Sinonimo/i	Macchie caffè' latte, sindrome
Prevalenza delle malattie rare	Sconosciuto		
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal dominant</li></ul>		
Età di esordio	Neonatal/infancy		
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• L81.3</li></ul>		
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">114030</a></li></ul>		

### Riassunto

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

La presenza di più di 6 macchie caffè-latte è una delle caratteristiche più comuni in questi pazienti e potrebbe essere utilizzata per diagnosticare con certezza la neurofibromatosi di tipo 1 (NF1): lentiggini ascellari e/o inguinali, 2 o più neurofibromi cutanei di ogni tipo o un neurofibroma plessiforme, 2 o più noduli di Lisch (amartoma dell'iride), una lesione ossea specifica (displasia dello sfenoide, assottigliamento della porzione corticale delle ossa lunghe e/o pseudoartrosi), glioma ottico, oppure un consanguineo di primo grado con NF1. In un piccolo numero di famiglie, comunque, all'esame obiettivo sono state individuate solo 6 o più macchie caffè-latte, trasmesse in maniera autosomica dominante. In questi pazienti non sono stati identificati né neurofibromi né noduli di Lisch. Dato che questo fenotipo è contenuto nella diagnosi differenziale della NF1, questa condizione è stata definita neurofibromatosi 6 (NF6) o malattia a macchie caffè-latte multiple e isolate. Le basi molecolari della NF6 non sono note. L'analisi di linkage di due famiglie ha indicato che questo fenotipo non è associato al gene NF1 sul cromosoma 17. Un altro studio ha identificato una stretta associazione tra il gene NF1 e la presenza delle macchie caffè-latte in una famiglia NF6 (3 generazioni) con penetranza completa. Perciò, potrebbero esistere due tipi di NF6, uno dei quali associato al locus NF1. Nella pratica clinica, la NF6 rimane una diagnosi di esclusione e la presenza di 6 o più macchie caffè-latte deve indurre a cercare altri segni cutanei della NF1, soprattutto nei bambini. \*Autore: Dott. S. Pinson (Maggio 2002)\*.

- [Segni clinici \(3\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Macchie caffè latte
    - Eredità autosomica dominante
  - Occasional
    - Efelidi abbondanti

## Capitolo 10

### Marfan, sindrome di

Numero Orpha	ORPHA558	Sinonimo/i -
Prevalenza delle malattie rare	1-5 / 10 000	
Trasmissione	• Autosomal dominant	
Età di esordio	Infanzia	
Codice CIM 10	• Q87.4	
Numero MIM	• <a href="#">154700</a>	

### Riassunto

La sindrome di Marfan (MFS) è una malattia a trasmissione autosomica dominante la cui prevalenza è stimata intorno a 1/5.000 persone. I criteri diagnostici della MFS sono stati stabiliti a

[www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Berlino nel 1986. Tutti i sistemi potenzialmente coinvolti sono stati classificati, e sono stati definiti i segni clinici maggiori e minori, a seconda della tipologia di coinvolgimento, la cui presenza stabilisce se l'individuo è affetto o meno da MFS. Con il tempo però i criteri di Berlino si sono rivelati imperfetti, in particolare dopo lo sviluppo delle analisi molecolari, che hanno portato de Paepe et al. (1996) a rivalutarli. Attualmente possono essere utilizzati tutti e due i sistemi, il cui valore discriminante è in corso di valutazione. Nella MFS è soprattutto coinvolto il sistema muscolo-scheletrico (dolicostenomelia, aracnodattilia, ipermobilità articolare, scoliosi, protrusione dell'acetabolo, coinvolgimento dello scheletro toracico), il sistema oculare (sublussazione del cristallino, miopia assiale) e l'apparato cardio-vascolare; quest'ultimo condiziona la prognosi in relazione alla gravità delle anomalie delle valvole mitrale e aortica. La gestione della patologia deve essere multidisciplinare, con la consulenza di diversi specialisti (cardiologo, genetista, oculista, pediatra e reumatologo). Possono essere proposte terapie cardiovascolari. La MFS è una fibrillinopatia dovuta alla sintesi difettosa della fibrillina-1. Il gene che codifica per la proteina (FBN1) è stato parzialmente clonato e localizzato sul cromosoma 15q21. Ad oggi sono state descritte oltre 400 mutazioni. Un secondo gene implicato nella MFS (definito MFS2), è stato localizzato sul braccio corto del cromosoma 3 in 3p25. Questo gene e la proteina che codifica non sono noti. È attualmente stimato che 8-15% dei casi di MFS siano attribuibili alle mutazioni di questo gene. \*Autore: Prof. J.M. LeParc (Giugno 2003)\*.

- [Segni clinici \(30\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Dolicocefalia/scafocefalia
    - Sclere blu
    - Ectopia del cristallino/lussazione/sublussazione
    - Miopia
    - Pectus excavatum
    - Scoliosi
    - Ernia inguinale
    - Arti lunghi
    - Iperlassità articolare
    - Mani lunghe/aracnodattilia
    - Piede lungo/aracnodattilia delle dita
    - Aneurisma dell'aorta
    - Prolasso della valvola mitrale/insufficienza
    - Ipotonia
    - Amiotrofia/agenesia muscolare
    - Magrezza (diverso da lipodistrofia)
    - Alta statura/gigantismo
    - Eredità autosomica dominante
  - Frequenti
    - Faccia stretta
    - Distacco della retina
    - Palato ogivale/stretto
    - Pectus carinatum
    - Cifosi
  - Occasional
    - Buftalmo/glaucoma
    - Coloboma dell'iride
    - Schisi palatina

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

- Orecchio grande/lungo/largo
- Emivertebre/fusioni vertebrali
- Infezioni respiratorie croniche
- Emfisema/asma

## Miopatia tipo Bethlem

Numero Orpha	ORPHA610	Sinonimo/i	Miopatia dominante benigna
Prevalenza delle malattie rare	Eccezionale		
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal dominant</li></ul>		
Età di esordio	Neonatal/infancy		
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• G71.0</li></ul>		
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">158810</a></li></ul>		

### Riassunto

La miopatia di Bethlem, o miopatia benigna autosomica dominante, è una forma di distrofia muscolare a progressione lenta. Attualmente sono stati descritti meno di 100 casi, che indicano la rarità di questa malattia. 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. I livelli di creatinichinasi sierica (CK) e l'esame istologico non sono conclusivi ai fini diagnostici. 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. \*Autore: Prof. J.A. Urtizbera (Febbraio 2005)\*.

- [Segni clinici \(7\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Rigidità articolare
    - Camptodattilia delle dita
    - Miopatia
    - E.M.G. anomalo
    - Muscolo istologicamente anomalo
    - Magrezza (diverso da lipodistrofia)
    - Eredità autosomica dominante

## La distrofia muscolare congenita di Ullrich

La distrofia muscolare congenita di Ullrich, come la miopatia di Bethlem, è una grave forma di distrofia muscolare dovuta a mutazioni nei geni per le catene del collagene VI. È una malattia autosomica recessiva, trasmessa cioè da due genitori portatori sani. Rispetto alla miopatia di Bethlem, la distrofia congenita di Ullrich presenta un quadro clinico più grave: si manifesta alla nascita con debolezza e contratture muscolari soprattutto del tronco e degli arti, senza però alcun

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

interessamento neuropsichico. La miopatia di Bethlem e la distrofia di Ullrich, quindi, sono varianti della stessa malattia, in quanto entrambe dipendono da alterazioni in uno dei tre geni responsabili della formazione del collagene di tipo VI.

(Dal sito dell'università di Ferrara): Cinque pazienti (4 affetti da distrofia di Ullrich e 1 da miopatia di Bethlem) con diverse manifestazioni cliniche della malattia poiché portatori di diversi difetti genetici (ma tutti a carico del gene per il collagene VI), sono stati trattati con ciclosporina A. Superando notevoli ostacoli tecnici il team di ricercatori è riuscito a misurare la funzionalità dei mitocondri in biopsie muscolari effettuate sui pazienti prima e dopo il trattamento con CsA, dimostrando che entro un mese dall'inizio della terapia si verifica un netto miglioramento, con diminuzione parallela della morte delle fibre muscolari. Un dato particolarmente incoraggiante è l'aumento della rigenerazione muscolare (soprattutto nei pazienti più piccoli), un dato che fa sperare che il farmaco possa avere degli effetti benefici sul quadro clinico. Va infatti tenuto presente che il muscolo distrofico è in parte sostituito da tessuto connettivo e adiposo, e che è ancora presto per dire se il farmaco sarà in grado di ristabilire almeno in parte la massa muscolare.

## Ehlers-Danlos tipo classico, sindrome di

Numero Orpha	ORPHA287	Sinonimo/i -
Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 100 000	
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal dominant</li><li>• Autosomal recessive</li></ul>	
Età di esordio	Neonatal/infancy	
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• Q79.6</li><li>• <a href="#">130000</a></li><li>• <a href="#">130010</a></li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">130020</a></li></ul>	

### Riassunto

Le sindromi di Ehlers-Danlos (EDS) costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie del tessuto connettivo, caratterizzate da iperlassità articolare, iperestensibilità della cute e fragilità tissutale. Il tipo classico (che comprende le EDS di tipo 1 e 2) è caratterizzato dai seguenti criteri maggiori di diagnosi: iperestensibilità della cute, cicatrici cutanee atrofiche da fragilità del tessuto e iperlassità articolare. Altri sintomi minori sono i tumori molluscoidi, gli sferoidi sottocutanei, le (sub)lussazioni articolari, l'ipotonia muscolare e la positività dell'anamnesi familiare. La prevalenza del tipo classico è stimata in un 1 soggetto ogni 30.000. Nella maggior parte dei casi, la trasmissione è autosomica dominante. Nel 35% dei casi circa, sono state evidenziate anomalie nella sintesi del collagene di tipo V, nel collagene fibrillare minore, costituito dall'associazione delle due catene alfa1(V) e di una catena alfa2(V) e, di fatto, sono state identificate mutazioni nei geni COL5A1 e COL5A2, che codificano per queste due catene. In questi soggetti, la diagnosi clinica può essere confermata dagli studi molecolari, che analizzano la secrezione del collagene V sui fibroblasti ottenuti dalla biopsia cutanea; si tratta di studi lunghi e difficili a causa delle dimensioni dei geni. In alcuni rari casi, la trasmissione è autosomica recessiva e si associa a mutazioni nel gene tenascina-X. La tenascina-X è una proteina della matrice extracellulare. Si stanno studiando altri

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

geni candidati. La terapia è sintomatica (antalgici, fisioterapia). Può essere indicato un trattamento psicosociale. \*Autore: Dott. D. Germain (Giugno 2006)\*.

- [Segni clinici \(51\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Faccia triangolare
    - Protusione della parte media della faccia
    - Buftalmo/glaucoma
    - Naso lungo/grosso/a bulbo
    - Anomalie della lingua/gengiva/mucosa orale
    - Palato ogivale/stretto
    - Pectus carinatum
    - Lordosi
    - Scoliosi
    - Spina bifida occulta
    - Ernia inguinale
    - Ernia ombelicale
    - Iperlassità articolare
    - Lussazione articolare (anche all'anca)
    - Mani lunghe/aracnodattilia
    - Piede torto varo/valgo
    - Piede lungo/aracnodattilia delle dita
    - Piede piatto
    - Eczema
    - Smagliature
    - Cute rugosa
    - Cute sottile
    - Cute iperelastica
    - Porpora/petecchie
    - Emfisema/asma
    - Aneurisma dell'aorta
    - Ipertensione arteriosa
    - Eredità autosomica dominante
  - Frequenti
    - Faccia stretta
    - Orecchio molle (difetto di cartilagine)
    - Prolasso della valvola mitrale/insufficienza
    - Prematurità
  - Occasional
    - Microcornea
    - Cheratocono
    - Sclere blu
    - Ectopia del cristallino/lussazione/sublussazione
    - Distaccamento della retina
    - Miopia
    - Epicanto
    - Naso largo/sella nasale larga
    - Microdonzia totale o parziale
    - Adonzia/oligodonzia

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

- Denti malposizionati
- Torace lungo
- Cifosi
- Dita del piede male impiantate
- Nefropatia tubulare
- Difetto interatriale
- Ritardo mentale/psicomotorio
- Magrezza (diverso da lipodistrofia)
- Bassa statura/nanismo

## Ehlers-Danlos, sindrome, tipo 6

Numero Orpha	ORPHA1900	EDS VI
Prevalenza delle malattie rare	Sconosciuto	Sinonimo/i Ehlers-Danlos, sindrome, tipo cifoscoliotico
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal recessive</li></ul>	
Età di esordio	Neonatal/infancy	
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• Q79.6</li><li>• <a href="#">225400</a></li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">229200</a></li></ul>	

### Riassunto

Le sindromi di Ehlers-Danlos (EDS) sono un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie del tessuto connettivo, caratterizzate da iperlassità articolare, iperelasticità cutanea e fragilità tissutale. Il tipo "cifoscoliotico", precedentemente definito EDS tipo VI o oculo-scoliotico, è caratterizzato da scoliosi congenita progressiva, ipotonia muscolare grave, iperlassità articolare generalizzata e fragilità dei globi oculari. E' una malattia estremamente rara, a trasmissione autosomica recessiva. E' dovuta ad un deficit dell'enzima lisil-ossidasi, coinvolto nelle modifiche post-traduzionali della lisina, nelle procatene alfa del collagene. Il gene LH1 (o PLOD), che codifica per questo enzima, è localizzato sul braccio corto del cromosoma 1 (1p36) ed è stato clonato. Nei pazienti affetti da EDS di tipo cifoscoliotico sono state identificate mutazioni omozigoti o eterozigoti composte. La EDS tipo VIB è caratterizzata da una normale attività della lisil-ossidasi, anche se sono state osservate mutazioni nei geni LH2 o LH3. I test biochimici di screening (utilizzati per determinare la assenza o la riduzione dell'attività della lisi-ossidasi nelle colture di fibroblasti) sono disponibili solo presso laboratori specializzati. L'analisi molecolare del gene PLOD sui villi coriali può, in casi eccezionali, essere utilizzata per la diagnosi prenatale. La presa in carico è esclusivamente sintomatica. La prognosi è variabile, e può essere grave, con perdita della deambulazione durante la seconda o terza decade di vita. \*Autore: Dott. D.P. Germain (Giugno 2006)\*.

- [Segni clinici \(15\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Cifosi
    - Scoliosi
    - Iperlassità articolare

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

- Lussazione articolare (anche all'anca)
- Cicatrizzazione anomala/cheloidi
- Cute iperelastica
- Anomalia del metabolismo
- Ipotonia
- Eredità autosomica recessiva
- Frequenti
  - Microcornea
  - Cheratocono
  - Distacco della retina
  - Cecità
  - Ernia inguinale
  - Lussazione dell'anca

## **Tipi di Sindromi di Ehlers-Danlos:**

- Ehlers-Danlos tipo classico,
- Ehlers-Danlos, sindrome di, con eterotopia periventricolare
- Ehlers-Danlos, sindrome di, forma spondilo-cheiro-displasica
- Ehlers-Danlos, sindrome di, tipo 11
  
- Ehlers-Danlos, sindrome di, tipo 6A
- Ehlers-Danlos, sindrome di, tipo 6B
- Ehlers-Danlos, sindrome di, tipo 7A
- Ehlers-Danlos, sindrome di, tipo 7B
- Ehlers-Danlos, tipo 10, sindrome di (Ehlers-Danlos, sindrome, con deficit di fibronectina)
- Ehlers-Danlos, tipo 10, sindrome di (Ehlers-Danlos, sindrome, con disfunzione piastrinica da anomalia della fibronectina)
- Ehlers-Danlos, tipo 5, sindrome di (Ehlers-Danlos, legata all'X, sindrome di)
- Ehlers-Danlos, tipo 8, sindrome di
- Ehlers-Danlos, tipo artrocalasico, sindrome di
- Ehlers-Danlos, tipo dermatosparassi, sindrome di
- Ehlers-Danlos, tipo ipermobile, sindrome di
- Ehlers-Danlos, tipo vascolare, sindrome di

## **Capitolo 11**

### **Glicogenosi tipo 1**

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Numero Orpha	ORPHA364	Von Gierke, malattia di
Prevalenza delle malattie rare	Sconosciuto	Glicogenosi epato-renale
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>Autosomal recessive</li></ul>	Sinonimo/i Glucosio-6-fosfatasi, deficit di Glucosio-6-fosfato traslocasi, deficit di
Età di esordio	Neonatal/infancy	
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>E74.0</li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li><a href="#">232200</a></li><li><a href="#">232220</a></li><li><a href="#">232240</a></li></ul>	

## Riassunto

Le glicogenosi di tipo 1 (malattia di von Gierke) sono dovute a una disfunzione del sistema della glucosio-6-fosfatasi, tappa chiave della regolazione della glicemia. Il deficit interessa sia la sottounità catalitica (tipo 1A), sia il trasportatore del glucosio-6-fosfato (tipo 1B). La loro incidenza è dell'ordine di 1/100.000 nati e la trasmissione è autosomica recessiva. I pazienti presentano scarsa tolleranza al digiuno, epatomegalia, ritardo staturo-ponderale (che generalmente migliora con una dieta appropriata), osteoporosi, facies paffuta, ipotonia, ritardo delle acquisizioni, reni grandi e coinvolgimento delle funzioni piastriniche. Nel tipo 1B è anche presente una tendenza alle infezioni secondarie a neutropenia, gengivo-stomatiti aftose recidivanti e infiammazione cronica dell'intestino. La diagnosi biologica, che si basa sull'evidenza di alterazioni biologiche a livello basale e sulle prove funzionali, è confermata dall'evidenza del deficit specifico, che è valutabile su una biopsia di fegato preferibilmente non congelato. I geni dei tipi 1A e 1B sono stati localizzati sui cromosomi 17 e 11, che sono stati clonati e nei quali sono state identificate alcune mutazioni, e consentono la diagnosi prenatale di queste glicogenosi. Il trattamento dietetico è rivolto ad evitare le ipoglicemie (pasti frequenti, nutrizione enterale notturna con sondino naso-gastrico e integrazione orale di amido crudo), l'acidosi (restrizione di fruttosio e galattosio) e le complicazioni epatiche (adenomi). Il trapianto di fegato, utilizzato nei casi più rari quando si ha un'evoluzione verso l'epatocarcinoma, corregge le crisi ipoglicemiche. \*Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (Gennaio 2002)\*.

- [Segni clinici \(14\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Faccia da cherubino/guance paffute
- Infezioni respiratorie croniche
- Malattia da accumulo epatico
- Suscettibilità alle infezioni
- Ipoglicemia
- Iperlipidemia/ipercolesterolemia
- Iperurcemia
- Ritardo mentale/psicomotorio
- Convulsioni epilessia

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

- Ipotonia
- Bassa statura/nanismo
- Eredità autosomica recessiva
  - Occasional
  - Xantomi/lipomi
- Adenoma maligno

## Glicogenosi tipo 2

Numero Orpha	ORPHA365		Pompe, malattia di
Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 100 000	Sinonimo/i	Maltasi acida, deficit di Alfa-1,4-glucosidasi acida, deficit di
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal recessive</li></ul>		
Età di esordio	Qualsiasi età		
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• E74.0</li></ul>		
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">232300</a></li></ul>		

### Riassunto

La glicogenosi tipo 2 (GSD 2) è una malattia da accumulo lisosomiale dovuta al deficit di alfa-1,4-glucosidasi acida, che idrolizza il glicogeno in unità di glucosio e comporta un accumulo intralisosomiale di glicogeno (detta anche malattia di Danon). La trasmissione è autosomica recessiva. Il deficit è ubiquitario, ma è espresso solo a livello di alcuni organi (soprattutto cuore e/o muscolo scheletrico). La forma infantile o malattia di Pompe si manifesta prima dei 3 mesi con grave ipotonia, difficoltà alla suzione/deglutizione, cardiomiopatia ipertrofica e epatomegalia progressiva; il decesso sopraggiunge entro i 2 anni. Esistono forme giovanili, ma soprattutto forme dell'adulto, caratterizzate da miopatia dei cingoli, che esordisce a partire dagli arti inferiori, con una evoluzione finale che dipende dall'interessamento dei muscoli respiratori. La diagnosi biologica si basa sulla dimostrazione del deficit enzimatico (linfociti, fibroblasti, biopsia del trofoblasto studiata con metodo diretto). L'esistenza di pseudodeficit può complicare la diagnosi prenatale. Il gene è stato localizzato sul cromosoma 17q23. Alcune mutazioni sono più frequenti, ma la presenza di mutazioni diverse si accorda con l'eterogeneità clinica. Oltre al trattamento sintomatico sono in corso test clinici di terapia sostitutiva mediante enzima ricombinante su neonati e su 3 pazienti in età giovanile. Oltre alla terapia sintomatica, è disponibile in Europa la terapia enzimatica ricombinante per il trattamento della malattia di Pompe. Sono in corso sperimentazioni cliniche di terapia di sostituzione enzimatica in pazienti giovani e tra breve avranno inizio anche in pazienti adulti. \*Autori: Dott. Maire e Dott. R. Froissart (Febbraio 2005)\*.

- [Segni clinici \(19\)\[-\]](#)

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

- Molto frequente
  - Infezioni respiratorie croniche
- Emfisema/asma
- Anomalie del cuore
- Cardiomiopatia
- Anomalia del metabolismo
- Iperglicemia/diabete mellito
- Disturbi dell'andatura/andatura anomala
- Disturbi del linguaggio
- E.E.G. anomalo
- Miopatia
- E.M.G. anomalo
- Muscolo istologicamente anomalo
- Eredità autosomica recessiva
  - Frequenti
    - Difetti della conduzione cardiaca
- QT lungo/preeccitazione/ECG anomalo
- Ritardo mentale/psicomotorio
- Convulsioni epilessia
- Ipotonia
  - Occasional
    - Epatomegalia da causa sconosciuta

## Glicogenosi tipo 3

Numero Orpha	ORPHA366	Amilo-1,6-glicosidasi, deficit di
Prevalenza delle malattie rare	Sconosciuto	Sinonimo/i Glicogeno, enzima deramificante, deficit di
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal recessive</li></ul>	
Età di esordio	Infanzia	
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• E74.0</li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">232400</a></li></ul>	

## Riassunto

La glicogenosi tipo 3 (malattia di Cori o di Forbes) è dovuta al deficit di enzima deramificante, la cui azione, coordinata con quella della fosforilasi, è necessaria alla degradazione del glicogeno. L'enzima (amilo-1,6 glicosidasi) ha diversi siti catalitici responsabili di attività transferasica e idrolitica. L'incidenza è stimata in circa 1/100.000 nati (può essere maggiore nelle popolazioni nord-africane) e la sua trasmissione è autosomica recessiva. La sintomatologia è meno grave

[www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

rispetto al tipo 1. La tolleranza al digiuno è variabile, ma gli episodi di ipoglicemia sono generalmente meno gravi e occasionalmente l'epatomegalia precoce scompare nell'età adulta. Nella maggior parte dei casi si associa ipotonia muscolare e cardiomiopatia ipertrofica. Fatta eccezione per alcuni casi ad evoluzione cirrotica o miopatica, di solito si osserva un miglioramento alla pubertà. Le alterazioni biochimiche comprendono ipoglicemia senza acidosi, ipertrigliceridemia, ipertransaminasemia nell'infanzia. A differenza del tipo 1, c'è risposta al glucagone dopo i pasti. Il deficit enzimatico può essere evidenziato su biopsia epatica o del trofoblasto, nei leucociti non congelati e nei fibroblasti. Il gene è stato localizzato sul cromosoma 1p21, è stato clonato e sono state identificate alcune mutazioni. Il trattamento è dietetico: in caso di ipoglicemia si raccomanda un'alimentazione enterale notturna, mediante sondino naso-gastrico e pasti frequenti arricchiti di amido crudo. \*Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (Luglio 2003)\*.

- [Segni clinici \(9\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Faccia da cherubino/guance paffute
  - Malattia da accumulo epatico
  - Suscettibilità alle infezioni
  - Ipoglicemia
  - Iperlipidemia/ipercolesterolemia
  - Ritardo mentale/psicomotorio
  - Bassa statura/nanismo
  - Eredità autosomica recessiva
    - Frequenti
    - Miopatia

## Glicogenosi tipo 4

Numero Orpha	ORPHA367	Amilopectinosi
Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 1 000 000	Sinonimo/i Andersen, malattia di Glicogeno, enzima ramificante, deficit di
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal recessive</li></ul>	
Età di esordio	Qualsiasi età	
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• E74.0</li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">232500</a></li></ul>	

## Riassunto

La glicogenosi tipo 4 (malattia di Andersen o amilopectinosi) è causata dal deficit di enzima ramificante (GBE), responsabile dell'accumulo di glicogeno a struttura anomala, meno ramificata, che richiama quella dell'amilopectina. E' una glicogenosi rara e grave, a trasmissione autosomica recessiva. La malattia è eterogenea. Esistono forme estremamente gravi con riduzione dei

[www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

movimenti fetali, artrogriposi, ipoplasia polmonare e morte perinatale. Nella forma classica i bambini, normali alla nascita, sviluppano durante i primi mesi epatomegalia, con ritardo dello sviluppo e ipotonia. L'evoluzione è verso una cirrosi rapidamente evolutiva, con ipertensione portale e ascite, che porta alla morte nella prima infanzia. È stata descritta in alcuni casi una forma epatica non evolutiva. Esistono forme più tardive, caratterizzate da debolezza muscolare o da cardiomiopatia, che porta a insufficienza cardiaca e forme neurologiche dell'adulto. La diagnosi biochimica si basa sull'evidenziazione, su biopsia, di glicogeno a struttura anomala e sulla dimostrazione di un deficit enzimatico nel fegato, nel muscolo, negli eritrociti, nei fibroblasti, nel trofoblasto o sugli amniociti in coltura. Il gene è stato clonato e sono state identificate mutazioni. La glicogenosi, caratterizzata da estese lesioni del motoneurone superiore ed inferiore, può manifestarsi anche in assenza di deficit dell'enzima ramificante. Questo indica che lo stesso fenotipo può essere il risultato di difetti biochimici differenti. È evidente che la glicogenosi di tipo 4 esiste in forme multiple che presentano eterogeneità enzimatica e molecolare. Non esiste trattamento specifico. Nelle forme gravi, senza interessamento cardiaco, può essere proposto un trapianto epatico. \*Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (Febbraio 2005)\*.

- [Segni clinici \(9\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Anomalia del peritoneo/ascite
  - Disfunzione epato-cellulare
  - Malattia da accumulo epatico
  - Ittero
  - Anomalia del metabolismo
  - Movimenti anomali
  - Ipotonia
  - Eredità autosomica recessiva
    - Occasional
    - Cardiomiopatia

## Glicogenosi tipo 5

Numero Orpha	ORPHA368	Sinonimo/i	McArdle, malattia di
Prevalenza delle malattie rare	Sconosciuto		Miofosforilasi, deficit di
Trasmissione	• Autosomal recessive		
Età di esordio	Qualsiasi età		
Codice CIM 10	• E74.0		
Numero MIM	• <a href="#">232600</a>		

## Riassunto

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

La glicogenosi tipo 5 (malattia di McArdle) è dovuta al deficit di fosforilasi muscolare. I pazienti presentano una sindrome da intolleranza muscolare allo sforzo, con mialgie, crampi, affaticamento e debolezza muscolare. Dopo l'esercizio, la metà dei pazienti presenta un aumento importante di creatin-chinasi e raddoppiamento con mioglobinuria (urine scure), che può esitare in insufficienza renale acuta. Infine, molti presentano un fenomeno di "second wind": stanchezza, vomito, debolezza muscolare, mialgie, crampi e mioglobinuria. Generalmente la malattia si presenta nella forma classica, ma alcuni malati possono presentare forme molto sfumate e sono note forme infantili rapidamente fatali con ipotonia, debolezza muscolare generalizzata e insufficienza respiratoria progressiva. La diagnosi biologica si basa sulla dimostrazione del mancato aumento dei lattati alla prova da sforzo sotto ischemia, così come di un accumulo di glicogeno e di un deficit di fosforilasi sulla biopsia muscolare. La trasmissione è autosomica recessiva. Il gene è stato localizzato sul cromosoma 11 (11q13), è stato clonato e sono state identificate varie mutazioni. La mutazione R49X è la più frequente nella popolazione caucasica. La dieta iperproteica non sembra in grado di migliorarne l'evoluzione. Il trattamento di solito proposto consiste in un allenamento fisico controllato, finalizzato a sviluppare le capacità ossidative mitocondriali muscolari, associato ad una dieta a base di glucidi, che deve essere programmata in rapporto all'esercizio. \*Autori: Dott. I. Maire e Dott. R. Froissart (Luglio 2003)\*.

- [Segni clinici \(5\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Muscolo istologicamente anomalo
- Eredità autosomica recessiva
  - Frequenti
    - Miopatia
  - Occasional
    - Insufficienza renale
- Anomalie del cuore

## Intolleranza al fruttosio

Numero Orpha	ORPHA469	Fructosemia congenita
Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 100 000	Sinonimo/i Fruttosio-1-fosfato aldolasi, deficit ereditario di
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal recessive</li></ul>	
Età di esordio	Neonatal/infancy	
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• E74.1</li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">229600</a></li></ul>	

## Riassunto

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

L'intolleranza ereditaria al fruttosio è una malattia autosomica recessiva dovuta al deficit dell'attività del fruttosio-1-fosfato aldolasi, che comporta un accumulo di fruttosio-1-fosfato nel fegato, nel rene e nel piccolo intestino. I neonati omozigoti godono di buona salute fino a quando non assumono alimenti ricchi in fruttosio, di solito al momento dello svezzamento, quando la dieta viene integrata con fruttosio e saccarosio. I segni clinici comprendono il dolore addominale acuto, il vomito e l'ipoglicemia successivamente all'ingestione di fruttosio o di altri zuccheri metabolizzati attraverso il fruttosio-1-fosfato. L'ingestione protratta di fruttosio nei bambini esita in insufficienza epatica e/o renale e può condurre alla morte. I pazienti sviluppano una forte avversione per i cibi dolci. La malattia ha una prevalenza di 1 su 20.000 in alcuni Paesi Europei. Il difetto genetico è nell'aldolasi B, che catalizza la scissione di fruttosio-1-fosfato per formare diidrossiacetone fosfato e D-gliceraldeide. La malattia può essere geneticamente eterogenea: possono essere presenti sia mutazioni strutturali che nelle regioni di controllo, o anche mutazioni strutturali diverse. La diagnosi si basa sul test enzimatico su biopsia epatica, per saggiare l'attività dell'aldolasi, oppure sul test di tolleranza al fruttosio: il fruttosio viene iniettato per via endovenosa controllata, mentre sono contestualmente monitorati i livelli di glucosio, fruttosio e fosfato. \*Autore: Prof. J.M. Saudubray (Marzo 2004)\*.

- Segni clinici [0]
  
- Informazioni supplementari
  - Ulteriori informazioni su questa malattia
    - [Classificazione\(i\)](#)
- [Gene\(i\)](#)
- [Pubblicazioni in PubMed](#)
- [Altri siti](#)
  - Risorse mediche per questa malattia
    - [Consulenze](#)
- [Test diagnostici](#)
- [Associazioni dei pazienti](#)
- [Prodotti medici](#)
  - Attività di ricerca su questa malattia
    - [Progetti di ricerca](#)
- [Ricerche cliniche](#)
- [Registri/database](#)
  - Quaderni di Orphanet
    - [Prevalenza delle malattie rare](#)
- [Elenco dei farmaci orfani](#)
  - Partecipare/informare
    - [Leggere la newsletter](#)
- [Leggere il OJRD](#)
- [Contatta altri pazienti/famiglie](#)
- [OrphanXchange](#)
- [Registra la tua attività](#)

## Galattosemia

Numero Orpha

ORPHA352

Sinonimo/i -

[www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 100 000
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal recessive</li></ul>
Età di esordio	Neonatal/infancy
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• E74.2</li></ul>
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">230200</a></li><li>• <a href="#">230350</a></li><li>• <a href="#">230400</a></li></ul>

## Riassunto

La galattosemia è una malattia caratterizzata da deficit degli enzimi del metabolismo del galattosio, di solito il galattosio-1-fosfato-uridil-trasferasi (GALT), con conseguente accumulo di galattosio-1-fosfato. In Europa, la malattia colpisce circa un neonato ogni 35.000. I segni clinici compaiono nei primi giorni di vita e consistono nella mancanza di appetito, vomito, ittero, sonnolenza, epatomegalia, edema e ascite. Se non trattata, la malattia evolve rapidamente nell'insufficienza renale ed epatica, con setticemia da infezione da *Escherichia coli*, un batterio Gram-negativo,. Dopo diversi giorni o settimane si sviluppa una cataratta nucleare, che diventa rapidamente irreversibile. La malattia ha una trasmissione autosomica recessiva ed è dovuta a mutazioni puntiformi. E' correlata al deficit di uno dei tre enzimi della via metabolica del galattosio: la galattochinasi (GALK), l'uridin-difosfato (UDP) galattosio-4-epimerasi e, più comunemente, il galattosio-1-fosfato-uridil-transferasi (GALT). Il gene che codifica per il GALT è stato localizzato sul cromosoma 9p13. La diagnosi si basa sull'accumulo di galattosio-1-fosfato negli eritrociti (spot test), sulla determinazione del deficit di un enzima della via metabolica del galattosio e sull'identificazione della mutazione. In alcuni paesi, lo screening postnatale viene offerto in maniera sistematica. Ai genitori eterozigoti può essere proposta la diagnosi prenatale. Al momento, l'unica cura disponibile si basa sulla dieta priva di galattosio. Nonostante la dieta, durante l'infanzia possono comparire complicazioni neurologiche (diminuzione del QI con il progredire dell'età, disprassia verbale, alterazioni della mielina) e ipogonadismo ipergonadotropo (disfunzione ovarica, livelli di FSH e LH estremamente elevati). Il deficit dell'UDP-galattosio e/o l'accumulo di galattosio-1-fosfato in utero causerebbero un difetto nella galattosilazione delle glicoproteine (in particolare dell'FSH) e dei glicolipidi (in particolare dei galattolipidi della mielina), che giustificerebbero la comparsa delle complicazioni. Inoltre, una anomala galattosilazione può anche contribuire ad alterare le funzioni delle molecole galattosilate. La dieta priva di galattosio consente la biosintesi parziale delle catene dei carboidrati di alcune glicoproteine. La ricerca sulle forme classiche della galattosemia mira in primo luogo a identificare strategie terapeutiche in grado di prevenire i sintomi neurologici e endocrinologici, tendendo a limitare l'accumulo di galattosio e dei suoi derivati e a sviluppare un trattamento capace di stimolare una via metabolica secondaria, in grado di metabolizzare i derivati dal galattosio e di aumentare i livelli di UDP-galattosio, necessario per la glicosilazione delle proteine e dei lipidi. \*Autore: Dott. K. Petry (Aprile 2006)\*.

- [Segni clinici \(9\)\[-\]](#)
  - Molto frequente

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

- Anomalia del metabolismo
- Frequenti
  - Ritardo mentale/psicomotorio
- Disturbi del linguaggio
  - Occasional
    - Microcefalia
- Cataratta
- Visione, deficit moderato di
- Pubertà ritardata/ipogonadismo
- Convulsioni epilessia
- Atassia/incordinazione

## Gangliosidosi GM1

Numero Orpha	ORPHA354	Landing, malattia di
Prevalenza delle malattie rare	Sconosciuto	Sinonimo/i Beta-galattosidasi, deficit di
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal recessive</li></ul>	
Età di esordio	Infanzia	
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• E75.1</li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">230500</a></li><li>• <a href="#">230600</a></li><li>• <a href="#">230650</a></li></ul>	

### Riassunto

La gangliosidosi GM1 è una malattia neurodegenerativa, caratterizzata dall'accumulo di gangliosidi GM1. Si distinguono tre forme di gangliosidosi GM1. La forma infantile (tipo 1) esordisce prima dei 3 mesi di vita, con encefalopatia progressiva e amaurosi. All'esordio, compaiono epato-splenomegalia, infiltrazione cutaneo-mucosa (che conferisce al viso l'aspetto grossolano) e deformazioni scheletriche (compresa la cifoscoliosi). Durante i primi sei mesi di vita si manifesta un ritardo o un arresto dello sviluppo, seguito da un deterioramento neurologico progressivo. Nel 50% dei casi la macula presenta macchie rosso-ciliegia. I livelli degli oligosaccaridi urinari sono elevati. La forma giovanile (tipo II) esordisce tra 1 e 5 anni di età. Il sintomo principale è l'atassia locomotoria, che esita in uno stato di decerebrazione, con crisi epilettiche. I visceri sono coinvolti solo in maniera lieve. Nella forme dell'adulto (tipo III o gangliosidosi GM1 cronica), l'esordio può essere variabile, occasionalmente in età giovanile, ma la diagnosi non viene posta prima dell'età adulta. I segni clinici sono simili a quelli delle forme giovanili della malattia di Parkinson, della degenerazione spino-cerebellare atipica o della distonia. I visceri non sono coinvolti e non si riscontra la macchie rosso-ciliegia a livello della macula. Il deficit cognitivo può inizialmente

[www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

mancare o essere di lieve entità, ma con il tempo progredisce. La gangliosidosi GM1 è causata da un deficit dell'enzima lisosomiale beta-galattosidasi (beta-gal). Si trasmette come carattere autosomico recessivo. Il gene-malattia è localizzato sul cromosoma 3p21-p33. E' stata identificata una dozzina di mutazioni, che impediscono la fosforilazione del precursore della beta-galattosidasi che, di conseguenza, viene secreto, anziché essere trasferito ai lisosomi. Il deficit di beta-galattosidasi e l'accumulo di GM1 sembrano indurre l'attivazione indiretta di una via di apoptosi neuronale. La diagnosi può essere confermata con la biopsia cutanea, che dimostra una notevole riduzione dell'attività enzimatica della beta-galattosidasi sulle colture di fibroblasti, come nei leucociti. E' possibile lo screening degli eterozigoti e la diagnosi prenatale. La prognosi dipende dall'età di esordio della gangliosidosi. Le attese di vita non superano i 2 anni nella forma infantile e, raramente, i 20 anni nella forma giovanile. Nella gangliosidosi dell'adulto, il fenotipo è variabile, ma i danni neurologici progressivi, di solito, riducono le attese di vita. E' in corso la sperimentazione una terapia rivolta alle forme lentamente progressive, che impedisce la sintesi dei gangliosidi (Miglustat). \*Autori: Prof. N. Baumann e J.C. Turpin (Aprile 2006)\*.

- [Segni clinici \(28\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Fronte curva/bozze frontali
  - Faccia grossolana
  - Naso largo/sella nasale larga
  - Naso piatto
  - Filtro lungo
  - Anomalie metafisarie
  - Anomalie epifisarie
  - Anomalia diafisaria
  - Trabecolatura grossolana dell'osso
  - Malattia da accumulo epatico
  - Splenomegalia
  - Suscettibilità alle infezioni
  - Lipidosi/sulfatidosi
  - Ritardo mentale grave
  - Convulsioni epilessia
  - Ipotonia
  - Ipertonìa/rigidità/spasticità
  - Bassa statura/nanismo
  - Eredità autosomica recessiva
    - Frequenti
      - Prognatismo
  - Macchia rosso ciliegia
  - Macroglossia
  - Gengive spesse/ipertrofiche
  - Lordosi
  - Vertebre, anomalie di dimensione/forma
  - Rigidità articolare
  - Camptodattilia delle dita
  - Irsutismo

## Gaucher, malattia di

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Numero Orpha	ORPHA355	Sinonimo/i	Deficit di acido beta-glucosidasi
Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 100 000		
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal recessive</li></ul>		
Età di esordio	Qualsiasi età		
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• E75.2</li></ul>		
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">230800</a></li><li>• <a href="#">230900</a></li><li>• <a href="#">231000</a></li><li>• <a href="#">231005</a></li><li>• <a href="#">608013</a></li><li>• <a href="#">610539</a></li></ul>		

## Riassunto

La malattia di Gaucher è una patologia da accumulo lisosomiale secondaria al deficit di glucocerebrosidasi (definita anche glucosilceramidasi o glucosidasi beta acida) o, in alcuni casi, al deficit dell'attivatore proteico della saposina C. La malattia è caratterizzata dalla presenza di depositi di glucosilceramidi (o glucocerebrosidi) nelle cellule reticolo-endoteliali del fegato, della milza e del midollo osseo. L'incidenza della malattia nella popolazione generale è circa 1: 60.000, ma tra gli ebrei Ashkenazi è più alta (1: 1.000). La prevalenza è circa 1: 100.000. La sintomatologia clinica è estremamente variabile. Di solito si distinguono tre fenotipi principali. Il tipo 1 è la forma cronica e non neurologica, che rappresenta il 95% dei casi. Si tratta di una malattia eterogenea, caratterizzata dall'associazione tra organomegalia (milza, fegato), patologia scheletrica (dolore, infarti ossei, osteonecrosi) e citopenia (trombocitopenia, anemia e, raramente, neutropenia). L'attività di alcuni marcatori biologici è aumentata – compresi la chitotriosidasi (un enzima di conversione dell'angiotensina), la ferritina e la fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP). Il tipo 2 è la forma neurologica acuta, caratterizzata da una disfunzione del tronco cerebrale ad esordio precoce (durante il primo anno di vita), a rapida evoluzione e con organomegalia. Il tipo 3 è la forma neurologica subacuta ed è caratterizzata da un'encefalopatia progressiva (aprassia oculomotoria, epilessia e atassia), associata ai sintomi presenti nella malattia di tipo 1, ma ad esordio nell'infanzia o nell'adolescenza. L'encefalopatia può essere il primo sintomo oppure può insorgere più tardivamente, nel corso della malattia. È stata osservata anche una forma perinatale letale, caratterizzata dall'assenza o dalla diminuzione dei movimenti fetali o da anasarca. La malattia di Gaucher è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene GBA (1q21). La diagnosi può essere confermata attraverso la misurazione dei livelli della glucocerebrosidasi nei leucociti del sangue. Al momento sono disponibili sul mercato due trattamenti specifici, anche se la terapia sostitutiva enzimatica, che utilizza l'analogo imiglucerasi, resta la terapia di elezione ed è indicata per i pazienti affetti dalla malattia di tipo 1 e 3. La terapia basata sulla diminuzione del substrato, che utilizza il miglustat, rappresenta un trattamento di

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

seconda scelta. È importante che i pazienti siano trattati prima della comparsa delle sequele che non rispondono a queste terapie.

## Fabry, malattia di

Numero Orpha	ORPHA324	Angiocheratosi di Fabry
Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 100 000	Sinonimo/i Alfa-galattosidasi A, deficit di
Trasmissione	• X-linked recessive	
Età di esordio	Infanzia	
Codice CIM 10	• E75.2	
Numero MIM	• <a href="#">301500</a>	

### Riassunto

La malattia di Fabry è una malattia ereditaria del metabolismo dei glicosfingolipidi, a trasmissione recessiva legata all'X, dovuta a un deficit di un enzima lisosomiale, l'alfa-galattosidasi A. Il difetto enzimatico determina l'accumulo di un substrato non degradato nei tessuti e nel plasma. Nella sua forma classica, la malattia colpisce più gravemente i maschi emizigoti, nei quali i segni clinici insorgono nell'infanzia, con dolori alle estremità e segni dermatologici (angiocheratomi). Successivamente, si sviluppa una malattia da sovraccarico multiviscerale, con sintomi cardiaci (ipertrofia ventricolare sinistra), neurologici (accidenti vascolari cerebrali), otorinolaringoiatrici (ipoacusia) e renali (proteinuria, insufficienza renale). Sono state recentemente descritte anche forme varianti, i cui sintomi sono limitati al cuore o ai reni. Le donne eterozigoti, portatrici della malattia, sono spesso sintomatiche, ma in modo più variabile e generalmente più lieve, rispetto agli uomini. La diagnosi è definitivamente confermata dal dosaggio dell'attività enzimatica nei maschi e dalla ricerca di mutazioni del gene GLA nelle femmine. Il gene GLA, localizzato in Xq22, è stato clonato e sono state caratterizzate oltre 200 mutazioni. Il trattamento è sintomatico, e diverse sperimentazioni cliniche hanno recentemente dimostrato l'efficacia e la buona tolleranza del trattamento enzimatico sostitutivo con enzima ricombinante, che è ormai disponibile come trattamento specifico per la malattia di Fabry. \*Autore: Dott. D. Germain (Settembre 2002)\*.

- [Segni clinici \(22\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
  - Cataratta
- Telangectasie cutanee
- Telangectasie delle mucose
- Insufficienza renale
- Sindrome nefrotica
- Proteinuria

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

- Ematuria
- Anemia
- Lipidosi/sulfatidosi
- Eredità recessiva legata all'X
  - Frequenti
    - Faccia grossolana
- Atrofia ottica
- Labbra grosse
- Emfisema/asma
- Pubertà ritardata/ipogonadismo
- Ipertensione arteriosa
- Ritardo mentale moderato/leggero
- Bassa statura/nanismo
  - Occasional
    - Femore agenesia del/anomalo
- Osteoporosi
- Ipidrosi/iposudorazione
- Convulsioni epilessia

## Niemann-Pick, malattia di

Numero Orpha	ORPHA645	Sinonimo/i Sfingomielinasi, deficit di
Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 100 000	
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal recessive</li></ul>	
Età di esordio	Qualsiasi età	
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• E75.2</li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">257200</a></li><li>• <a href="#">607616</a></li></ul>	

## Riassunto

La malattia di Niemann-Pick è una malattia lisosomiale, a trasmissione autosomica recessiva, dovuta al deficit dell'attività della sfingomielinasi acida, l'enzima che idrolizza la sfingomielina in ceramide. Questo difetto è responsabile del sovraccarico delle cellule di sfingomielina. In rapporto al quadro clinico, si distinguono due tipi di malattia di Niemann-Pick: tipo A (frequenza in Francia pari a circa 1/500.000) e tipo B (frequenza in Francia pari a circa 1/200.000). Il tipo A ha un esordio nel primo anno di vita, con disturbi della digestione, alterazione dello stato generale, epatosplenomegalia importante e grave interessamento neurologico (arresto dello sviluppo psicomotorio, ipotonia). Il coinvolgimento neurologico e le infezioni polmonari portano rapidamente alla morte. Nelle forme di tipo B, l'età di insorgenza è molto variabile (fino all'età

[www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

adulta) e il segno più costante è l'epatosplenomegalia, talvolta associata a segni polmonari. La diagnosi viene confermata con il dosaggio dell'attività della sfingomielinasi acida. E' possibile la diagnosi prenatale. Attualmente non è disponibile un trattamento specifico: può essere proposta unicamente una terapia sintomatica. \*Autore: Dott. T. Levade (Settembre 2002)\*.

- [Segni clinici \(17\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Malattia da accumulo epatico
  - Splenomegalia
  - Iperlipidemia/ipercolesterolemia
  - Ritardo mentale/psicomotorio
  - Regressione psichica/demenza
  - Ipertonica/rigidità/spasticità
  - Bassa statura/nanismo
  - Eredità autosomica recessiva
    - Frequenti
      - Anomalie dell'apparato respiratorio/diaframma
  - Anemia
  - Trombopenia
  - Convulsioni epilessia
    - Occasional
      - Opacizzazione corneale
  - Macchia rosso ciliegia
  - Oftalmoplegia
  - Xantomi/lipomi
  - Atassia/incordinazione

## Fenilchetonuria

Numero Orpha	ORPHA716	
Prevalenza delle malattie rare 1-9 / 100 000		
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal recessive</li></ul>	
Età di esordio	Neonatal/infancy	Sinonimo/i -
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• E70.0</li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">261600</a></li></ul>	

## Riassunto

La fenilchetonuria classica è una malattia metabolica ereditaria che, in mancanza di trattamento a partire dalle prime settimane di vita, comporta ritardo mentale e problemi neurologici. I pazienti possono avere uno sviluppo e una attesa di vita normali, quando viene instaurato precocemente uno stretto regime alimentare, che deve essere osservato rigorosamente. La malattia origina dall'assenza

[www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

di un enzima, la fenilalanina idrossilasi, che converte l'aminoacido essenziale, la fenilalanina, in un altro aminoacido, la tirosina. La mancata conversione provoca un accumulo di fenilalanina. Attraverso un meccanismo non ancora chiarito, l'eccesso di fenilalanina diventa tossico per il sistema nervoso centrale. Non tutti i bambini presentano lo stesso grado di deficit enzimatico e alcuni hanno un'attività enzimatica residua, che consente di mantenere un regime alimentare più libero, mentre altri devono seguire un regime più rigoroso. Il regime dietetico deve essere adattato ai bisogni specifici di ciascun bambino, secondo un programma di trattamento che deve essere demandato allo specialista. I risultati estremamente positivi del trattamento precoce hanno portato la maggior parte dei Paesi ad attuare lo screening neonatale della PKU. Il regime tende ad eliminare tutti i cibi ad alto apporto proteico, dato che tutte le proteine contengono fenilalanina. Viene utilizzata una formula sintetica come sostitutivo nutrizionale per i cibi eliminati. Il regime dietetico deve essere seguito per tutta la vita, allo scopo di mantenere il livello ematico di fenilalanina tra 2 e 6 mg/dl, soprattutto durante l'infanzia. \*Autore: team editoriale di Orphanet (Ottobre 2005)\*.

- [Segni clinici \(4\)/-/](#)
  - Molto frequente
    - Aminoacidi metabolismo anomalo
    - Eredità autosomica recessiva
  - Frequenti
    - Ritardo mentale/psicomotorio
  - Occasional
    - Cardiopatia congenita

## Alcaptonuria

Numero Orpha	ORPHA56	
Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 1 000 000	
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal recessive</li></ul>	Ocronosi ereditaria
Età di esordio	Età adulta	Sinonimo/i Ossidasi dell'acido omogentisico, deficit dell'
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• E70.2</li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">203500</a></li></ul>	

## Riassunto

L'alcaptonuria è caratterizzata dall'accumulo di acido omogentisico (HGA) e del suo prodotto d'ossidazione, l'acido benzochinone acetico (BQA), che provoca una colorazione scura delle urine esposte all'aria, una colorazione grigia-blu delle sclere degli occhi e dell'elice dell'orecchio (ocronosi) e una malattia articolare invalidante delle articolazioni assiali e periferiche (artropatia ocronotica). La prevalenza è stimata in 1-9/1.000.000. La maggior parte degli individui sono asintomatici e ignari della loro condizione fino all'età adulta; tuttavia, l'aciduria omogentisica può essere già rilevata nella prima infanzia (pannolini tinti di urina scura). Dopo i trenta anni si osserva

[www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

una pigmentazione anomala della cute che ricopre le cartilagini in tutti i distretti del corpo. I sintomi muscolo-scheletrici compaiono nella terza decade e si associano a dolore e rigidità alla schiena: le grandi articolazioni periferiche sono interessate molti anni dopo l'inizio delle alterazioni al rachide e spesso sono causa di artropatie allo stadio terminale che necessitano di protesizzazione. L'artropatia periferica cronica è di natura degenerativa, anche se in alcuni casi sono state osservate infiammazioni articolari. La mobilità articolare è ridotta. Può essere presente un'anchilosi. Le calcificazioni sono evidenti alla palpazione, in particolare a livello della cartilagine dell'orecchio. Possono essere presenti segni di valvulite aortica o mitralica. L'alcaptonuria è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è causata da un blocco della via catabolica della fenilalanina e della tirosina. I pazienti sono omozigoti o eterozigoti composti per le mutazioni del gene omogentisato 1,2-diossigenasi (HGD). Sono state descritte oltre 70 mutazioni puntiformi che interferiscono con la struttura esamerica complessa dell'enzima HGD. Il danno tissutale è secondario alla presenza di BQA che tende a polimerizzarsi in un pigmento melanina-simile, che ha una forte affinità per il tessuto connettivo. Questo pigmento scatena numerose reazioni di ossidoriduzione e causa la produzione di radicali liberi, causando ulteriori danni al tessuto connettivo. Sebbene non esista una prova formale, è probabile che l'accumulo di polimeri causi una risposta infiammatoria da deposito di calcio nelle articolazioni affette. L'acido omogentisico è rilevato nelle urine con la spettroscopia di massa - cromatografia in fase gassosa. Dato che molti pazienti non presentano urine scure, si raccomanda di analizzare il gene-malattia nei pazienti che mostrano un'osteoartrite sulle radiografie. La porfiria intermittente acuta (che può associarsi ad urine scure) è esclusa a seconda della presenza dell'omogentisato, mentre gli esami radiologici escludono l'artrite reumatoide, l'osteoartrite e la spondilite anchilosante. I familiari dovrebbero ricorrere alla consulenza genetica. La terapia medica rallenta il processo di accumulo del pigmento, alleviando le complicanze articolari e cardiovascolari che si possono presentare in seguito. Le restrizioni dietetiche portano benefici, ma la compliance è limitata. Sono state elaborate strategie terapeutiche basate sulla modificazione della via alterata della fenilalanina-tirosina (ad es. il nitisone). Tuttavia, devono ancora essere stabilite l'efficacia a lungo termine e la sicurezza del farmaco. Altri possibili approcci mirano ad analizzare gli effetti delle biomolecole antiossidanti nella prevenzione della conversione di HGA in materiale polimerico depositato nei tessuti cartilaginei (ad es. la N-acetilcisteina). Tuttavia, i tentativi precedenti, a base di vitamina C, sono stati insoddisfacenti. Le persone più anziane beneficiano della rimozione dei dischi lombari mediante fusione. Può essere necessaria la protesizzazione dell'anca o del ginocchio. Le aspettative di vita non sono significativamente ridotte, ma si osserva un declino funzionale progressivo associato alla perdita di mobilità. \*Autore: Prof. B. Porfirio (Gennaio 2007)\*.

- [Segni clinici \(6\)/-/](#)
  - Molto frequente
    - Iperpigmentazione diffusa/generalizzata
    - Aminoacidi metabolismo anomalo
    - Eredità autosomica recessiva
  - Frequenti
    - Rigidità articolare
  - Occasional
    - Litiasi urinaria
    - Ipertensione arteriosa

# Omocistinuria classica da deficit di cistationina beta-sintetasi

Numero Orpha	ORPHA394	
Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 1 000 000	
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>Autosomal recessive</li></ul>	
Età di esordio	Infanzia	Sinonimo/i Cistationina beta-sintasi, deficit di
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>E72.1</li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li><a href="#">236200</a></li></ul>	

## Riassunto

L'omocistinuria classica da deficit di cistationina beta-sintetasi (CbS) è una malattia multisistemica, caratterizzata dal coinvolgimento degli occhi, dello scheletro, del sistema nervoso e dell'apparato vascolare. In base ai dati raccolti in diversi paesi, relativi ad oltre 200.000 neonati, il tasso di rilevazione cumulativo del deficit di Cbs è 1: 344.000. In alcune aree, l'incidenza stimata in base ai casi clinici è circa 1:65.000. Più recentemente, lo screening delle mutazioni di Cbs ha dimostrato un'incidenza più alta, pari a 1:20.000. I pazienti sono normali alla nascita; in assenza di terapia, il decorso della malattia è progressivo. Le anomalie oculari comprendono l'ectopia del cristallino (85% dei casi), associata ad una elevata miopia. Le alterazioni scheletriche comprendono il genu valgum e i piedi cavi, la dolicoostenomelia, il pectus excavatum o carinatum, la cifosi o scoliosi e l'osteoporosi. Le complicazioni tromboemboliche, che colpiscono le piccole e le grandi arterie e le vene costituiscono la principale causa di morbidità e di mortalità. Il deficit cognitivo si manifesta raramente prima del primo-secondo anno di vita. Nel 51% dei casi è stata riscontrata una malattia psichiatrica significativa dal punto di vista clinico. Può essere presente un coinvolgimento epatico, cutaneo e dei capelli. La malattia viene trasmessa con modalità autosomica recessiva, coinvolge il metabolismo della metionina ed è dovuta a mutazioni del gene CBS (21q22.3). La Cbs normalmente trasforma l'omocisteina in cistationina nella via della transulfurazione del ciclo della metionina e necessita di piridossal 5-fosfato come cofattore. Gli altri due fattori implicati nella rimetilazione della metionina sono la vitamina B12 e l'acido follico. La diagnosi clinica del deficit di Cbs viene confermata attraverso l'esame degli aminoacidi nel sangue (compresa la misurazione dell'omocisteina totale), la misurazione dell'attività enzimatica della Cbs e lo screening delle mutazioni di CBS. Se la malattia viene diagnosticata nel periodo neonatale, come sarebbe auspicabile, l'obiettivo del trattamento è quello di assicurare lo sviluppo di un'intelligenza normale e di prevenire altre complicazioni. In epoca successiva, il trattamento mira a prevenire le complicazioni, in particolare quelle tromboemboliche che mettono a rischio la vita del paziente. Attualmente sono disponibili tre tipi di trattamento. Per i pazienti che rispondono alla piridossina, il trattamento prevede la piridossina in dosi farmacologiche, in associazione con la supplementazione di acido follico e vitamina B12. Nei pazienti che non rispondono alla piridossina, il trattamento raccomandato prevede una dieta povera di metionina e ricca di cistina, in associazione con la

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

supplementazione di piridossina, acido follico e vitamina B12. La betaina anidra è un donatore di metile, in grado di abbassare i livelli di omocisteina nei pazienti; per questo può essere considerata un complemento alla dieta. Nel 2007 la betaina anidra ha ottenuto dall'UE l'autorizzazione alla commercializzazione come farmaco orfano per il trattamento della omocistinuria. \*Autore: Dott. S. Yap (Luglio 2007)\*.

- [Segni clinici \(30\)/-/](#)
  - Molto frequente
    - Ectopia del cristallino/lussazione/sublussazione
    - Denti malposizionati
    - Arti lunghi
    - Mani lunghe/aracnodattilia
    - Osteoporosi
    - Fratture spontanee/fragilità ossea
    - Aminoacidi metabolismo anomalo
    - Ritardo mentale moderato/leggero
    - Eredità autosomica recessiva
  - Frequenti
    - Cecità
    - Miopia
    - Pectus carinatum
    - Pectus excavatum
    - Cifosi
    - Scoliosi
    - Rigidità articolare
    - Genu valgum
    - Piede cavo
    - Capelli radi/ipotrichia/atrichia
    - Ipertensione arteriosa
  - Occasional
    - Buftalmo/glaucoma
    - Cataratta
    - Distacco della retina
    - Atrofia ottica
    - Retinite pigmentosa
    - Palato ogivale/stretto
    - Ernie
    - Orticaria/eruzioni/eritemi
    - Epatomegalia da causa sconosciuta
    - Convulsioni epilessia

## Capitolo 12

# Retinoblastoma

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Numero Orpha	ORPHA790	Sinonimo/i -
Prevalenza delle malattie rare	1-9 / 100 000	
Trasmissione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autosomal dominant</li></ul>	
Età di esordio	Infanzia	
Codice CIM 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• C69.2</li></ul>	
Numero MIM	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">180200</a></li></ul>	

## Riassunto

Il retinoblastoma è un tumore embrionale maligno, endoculare, che interessa la retina. Esistono due forme, una sporadica e una ereditaria. Le forme sporadiche sono sempre monolaterali, quelle ereditarie sono bilaterali (nel 90% dei casi) o monolaterali, ma multifocali. Lo sviluppo di un retinoblastoma è associato ad una mutazione del gene Rb. Le mutazioni germinali del gene Rb nelle famiglie affette possono essere analizzate a livello molecolare, consentendo un controllo ed una cura precoce dei tumori. L'enucleazione rappresenta una terapia semplice ed efficace per il retinoblastoma. Le terapie complementari, in particolare per le forme bilaterali, utilizzano la radioterapia esterna e, in alcuni casi, la chemioterapia. La terapia deve essere affidata ad un'equipe interdisciplinare esperta nella cura dei tumori del bambino. Il retinoblastoma colpisce un bambino ogni 15.000-20.000. \*Autore: Prof. G. Vassal (Luglio 2002)\*.

- [Segni clinici \(2\)\[-\]](#)
  - Molto frequente
    - Retinoblastoma
    - Eredità autosomica dominante

## Capitolo 13

### Sordità

La **sordità** può essere determinata da fattori genetici ed ambientali. Se si escludono le forme genetiche, una sordità può essere conseguenza di infezioni perinatali (contratte durante la gravidanza o nel periodo successivo alla nascita), di traumi acustici o cerebrali 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%**;

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

- **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**;
- **DFNB** per le forme ad eredità **autosomica recessiva**;
- **DFN** per le forme ad eredità recessiva legata al **cromosoma X**.

Sono stati finora identificati 19 geni responsabili di diverse forme di sordità ereditaria. Molti altri non sono ancora stati identificati, per questo motivo al momento non sempre è possibile nei soggetti affetti definire la forma specifica di sordità ed identificare l'alterazione del DNA (**mutazione**) responsabile della patologia. Inoltre, alcune forme sono particolarmente rare tanto da essere descritte solo in singole famiglie.

Il gene **connessina 26 (Cx26)**, indicato anche con la sigla **GJB2**, *gap-junction protein beta 2*), identificato nel 1997, è il responsabile di circa l'**80%** dei casi di sordità autosomica recessiva (in Italia e Spagna addirittura dell'**90%** dei casi). Le connesine sono una famiglia di proteine presenti sulla membrana cellulare, dove formano dei canali necessari per gli scambi e la comunicazione tra cellule.

Questo gene è coinvolto in due diverse forme di sordità non sindromica: **DFNB1** e **DFNA3**. Mentre la forma DFNA3 è molto rara, la DFNB1 è la più frequente forma ad eredità autosomica recessiva. Si tratta di una forma **congenita** (presente già alla nascita) di sordità moderata o profonda, generalmente non progressiva. Per questo l'**analisi molecolare del gene connessina 26** può essere molto utile per diagnosticare una sordità congenita ereditaria.

Il gene **COCH** è probabilmente il gene più frequentemente coinvolto in casi di sordità non sindromica ad eredità autosomica dominante (**DFNA9**). Si tratta di una forma progressiva che inizialmente interessa soprattutto le alte frequenze e che comporta anche disturbi dell'equilibrio (vertigini) a causa del coinvolgimento di strutture dell'orecchio interno. La funzione del gene COCH non è ancora del tutto nota, ma nell'orecchio interno delle persone affette sono stati evidenziati depositi di lunghe molecole zuccherine (mucopolisaccaridi), probabile causa della degenerazione delle fibre nervose.

Il gene **POU3F4** è il maggior responsabile delle forme legate al cromosoma X. Le informazioni contenute in questo gene servono probabilmente per la produzione di un fattore importante per lo sviluppo del sistema nervoso.

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.

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.

## LIVELLO DIAGNOSTICO

### Principali mutazioni

## DESCRIZIONE TECNICA DELL'ANALISI

L'analisi di mutazione del DNA viene condotta operando inizialmente una reazione enzimatica di amplificazione del DNA, conosciuta come Polymerase Chain Reaction (PCR), che consente di amplificare in vitro una specifica regione della molecola, copiandola in varie fasi successive, fino ad ottenerne milioni di copie.

In tale maniera viene amplificata la regione codificante e parte della regione intronica per ciascun esone del gene investigato (CX26); successivamente i prodotti di PCR così ottenuti vengono sottoposti ad analisi di sequenza automatizzata mediante l'impiego di un sequenziatore automatico a tecnologia fluorescente (ABI PRISM 310 Genetic Analyzer). L'analisi di mutazione viene eseguita confrontando le sequenze ottenute per il campione in esame con un campione non mutato (wild type).

### MUTAZIONI INVESTIGATE

Nome Mutazione	Descrizione	Nome Mutazione	Descrizione
31del14	del of 14 nt at 31	G45E	G to A at 134
31del38	del of 38 nt at 31	E47X	G to T at 139
G12V	G to T at 35	167delT	del of T at 167
35delG/30del G	del of G at 30-35	Q57X	C to T at 169
35insG	insertion of G at 30-35	176-191 del16	deletion of 16 bp at 176
W24X	G to A at 71	Y65X	C to G at 195
M34T	T to C at 101	R75Q	G to A at 224
V37I	G to A at 109	W77R	T to C at 229
W44C	G to C at 132	W77X	G to A at 231
W44X	G to A at 132	235delC	del of C at 235

### Riepilogo informazioni sulla patologia:

<b>Frequenza:</b>	1/1.000 nati; in circa il 60% dei casi si tratta di forme di sordità genetica
<b>Gene Investigato:</b>	CX26 (GJB2)
<b>Metodica Impiegata:</b>	Sequenziamento Automatico
<b>Referto:</b>	Relazione Tecnica
<b>Consenso informato:</b>	non necessario
<b>Diagnosi Prenatale:</b>	Possibile
<b>Ereditarietà:</b>	Autosomica recessiva

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

<b>Consulenza genetica:</b>	consigliata
-----------------------------	-------------

***Campioni biologici su cui è possibile eseguire il test:***

<b><i>Prelievo ematico in EDTA</i></b>	<b><i>2 ml</i></b>
<b><i>Liquido Amniotico</i></b>	<b><i>10 ml</i></b>
<b><i>Villi Coriali</i></b>	<b><i>10 mg</i></b>
<b><i>DNA</i></b>	<b><i>2 ug</i></b>